



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología y Terapéutica



**“INFLUENCIA DEL GÉNERO EN LA FARMACOCINÉTICA Y LA
SEGURIDAD DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA”**

TESIS DOCTORAL

MARÍA DOLORES OCHOA MAZARRO

2015

A mi padre, Antonio

***“...si no fuera por la gran variabilidad entre los pacientes
la medicina podría ser considerada
como ciencia y no como arte”***

*“The Principles and Practice of Medicine”
William Osler, 1892*

AGRADECIMIENTOS

Por fin llega el momento tan esperado. Parecía mentira que este día fuese a llegar algún día, incluso algunos aún no se lo creerán. Han sido varios años intentando sacar este proyecto adelante, habiendo tenido que explicar a pequeños y mayores la necesidad de tiempo para escribir.

Ahora sería el momento de empezar a enumerar uno a uno a todas aquellas personas que tanto me han apoyado y ayudado en todos estos años. Pero como siempre ocurre en estos casos, seguro que alguna de esas personas no son citadas, por lo que estoy segura que cada uno de los que están leyendo estas líneas y han contribuido en mayor o menor medida, en lo laboral o lo personal a que sea capaz de llegar a la meta, se dará por aludido. A todos vosotros quiero agradecer vuestro apoyo y comprensión en todo momento, porque si no hubiera contado con esos empujones no estaría escribiendo estas palabras.

Por último, tengo que agradecer a todos los voluntarios que han participado en los ensayos clínicos, ya que sin ellos no hubiera sido posible llevar a cabo este trabajo.

MUCHAS GRACIAS

INDICE

INTRODUCCIÓN	5
FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS FÁRMACOS	6
Diferencias fisiológicas entre hombres y mujeres	6
Diferencias entre hombres y mujeres en las enfermedades	9
Diferencias en la respuesta a los fármacos	12
Necesidad de investigación en ambos géneros	17
EL ENSAYO CLÍNICO: LA MEJOR HERRAMIENTA DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS	23
Historia del Ensayo Clínico	23
Desarrollo histórico de la metodología del ensayo clínico	23
Aspectos éticos del ensayo clínico	25
Normativa del ensayo clínico	26
Tipos de Ensayos Clínicos	30
Estudios de Bioequivalencia	32
Descripción y objetivos de los estudios de bioequivalencia	34
Diseño	36
Selección de los participantes	37
Variables de evaluación	37
Seguridad en los Ensayos Clínicos de Bioequivalencia	38
Inclusión de mujeres en los ensayos clínicos de bioequivalencia	40
JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	43
MATERIAL Y MÉTODOS	46
POBLACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO	46
Características de la población de estudio	46
Motivos de exclusión	48
Diseño de los ensayos	52
MÉTODO ANALÍTICO	57
CÁLCULO DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS	60
RECOGIDA Y CLASIFICACIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	62
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	64
Estadísticos descriptivos de los datos de seguridad y motivos de exclusión	64
Análisis farmacocinético: hombres vs mujeres	64
Análisis de bioequivalencia en hombres y mujeres	64
Cálculo del coeficiente de variabilidad intraindividual (CVi)	65
RESULTADOS	66
EVALUACIÓN DE LOS MOTIVOS DE EXCLUSIÓN	67
MEDIAS DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS MUJERES versus HOMBRES	69
RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE BIOEQUIVALENCIA	74
EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD	93

DISCUSIÓN	111
ANÁLISIS DE LOS MOTIVOS DE EXCLUSIÓN	112
Diferencias entre hombres y mujeres en los motivos de exclusión	112
ÁNÁLISIS FARMACOCINÉTICOS Y DE BIOEQUIVALENCIA	114
Diferencias entre hombres y mujeres en los parámetros cinéticos	114
Diferencias entre hombres y mujeres en la bioequivalencia	126
Diferencias entre hombres y mujeres en la variabilidad	128
ANÁLISIS DE LOS DATOS DE SEGURIDAD	130
Diferencias entre hombres y mujeres en la seguridad	130
CONCLUSIONES	135
BIBLIOGRAFÍA	137
ANEXO	152
Tabla S1. Principales parámetros farmacocinéticos estratificados por sexo	153
Tabla S2. Resultados análisis de bioequivalencia (EMA, Sexo, Hombres y Mujeres)	164

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principios activos evaluados en los ensayos clínicos incluidos en el estudio clasificados según el grupo terapéutico (ATC)	51
Tabla 2. Principales características de los ensayos clínicos incluidos en el estudio clasificados según el principio activo.	53
Tabla 3. Principales características del procesamiento de las muestras y el método analítico utilizado en los ensayos clínicos incluidos.	59
Tabla 4a. Parámetros farmacocinéticos (media) en hombres y mujeres y diferencias respecto a hombres	71
Tabla 4b. Parámetros farmacocinéticos (media) en hombres y mujeres	72
Tabla 5. Ratios del análisis de bioequivalencia modelo EMA versus modelo Chen et al.	76
Tabla 6. Bioequivalencia: EMA vs Modelo sexo vs Hombres vs Mujeres.	77
Tabla 7. Ratios Test/Referencia en hombres versus mujeres	81
Tabla 8. Variabilidad intrasujeto (%CVi) hombres versus mujeres	83
Tabla 9. Recuento de Acontecimientos Adversos (Incidencia, Intensidad, Tratamientos).	95
Tabla 10. Recuento de Reacciones Adversas (Incidencia, Intensidad, Tratamientos).	96
Tabla 11. Reacciones adversas relacionadas con los fármacos (clasificación ATC)	98
Tabla 12. Reacciones adversas relacionadas con grupos terapéuticos (clasificación ATC)	101
Tabla 13. Reacciones adversas clasificadas por sistemas/aparatos	109

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Gráfico concentración fármaco <i>versus</i> tiempo	35
Figura 2. Diseño de un estudio de bioequivalencia (Diseño 2x2)	36
Figura 3. Gráfico concentración fármaco <i>versus</i> tiempo	60
Figura 4. Población informada	67
Figura 5. Voluntarios no incluidos	67
Figura 6. Voluntarios no incluidos que firman el consentimiento informado	67
Figura 7. Voluntarios excluidos: Razones de exclusión	70
Figura 8. CV(%) del grupo del Sistema Digestivo y Metabolismo (ATC)	86
Figura 9. CV(%) del grupo de Sangre y Fluidos Corporales(ATC)	88
Figura 10. CV(%) del grupo del Sistema Cardiovascular (ATC)	89
Figura 11. CV(%) del grupo del Sistema Locomotor (ATC)	90
Figura 12. CV(%) del grupo del Sistema Nervioso (ATC)	91
Figura 13. CV(%) del grupo del Sistema Respiratorio (ATC)	92

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN LA BIODISPONIBILIDAD DE LOS FÁRMACOS

1. Diferencias fisiológicas entre hombres y mujeres

Existen factores fisiológicos que repercuten en las diferencias farmacocinéticas entre ambos sexos, como por ejemplo, el menor peso corporal y tamaño de los órganos, mayor porcentaje de grasa, menor filtrado glomerular y diferencias en la motilidad gástrica de las mujeres respecto a los hombres. También, se han descrito otras diferencias sexuales relacionadas con la biodisponibilidad de los fármacos, algunas relativas al proceso de absorción y la cantidad de fármaco que alcanza el torrente sanguíneo, así por ejemplo, se han descrito diferencias sexuales en la actividad de la alcohol deshidrogenasa gástrica (1), aunque la mayoría de los medicamentos se absorben en el intestino donde, por otra parte, se lleva a cabo el metabolismo y transporte activo influyendo en la biodisponibilidad sistémica. Así, hay estudios que demuestran diferencias entre ambos sexos relacionadas sobre todo con el metabolismo oxidativo llevado a cabo principalmente por el citocromo CYP450 (2,3,4). Del mismo modo parecen existir diferencias entre sexos en la proteína transportadora de membrana glicoproteína-P (5) aunque todo ello probablemente en la mayoría de los casos no conlleve repercusión en la respuesta clínica.

Por otra parte, la ingesta de dieta rica en grasas o rica en fibras puede disminuir la absorción de fármacos o en ocasiones si los fármacos son insolubles en agua aumentarla. Por tanto, dadas las diferencias en la dieta entre mujeres, que ingieren por lo general una dieta más rica en fibras y menos en grasas, respecto a los hombres,

podrían verse diferencias en la absorción de los fármacos (6,7), aunque el impacto de las diferencias sexuales en cuanto al contenido de la dieta en la absorción de los fármacos no se conoce.

Las diferencias en la composición corporal entre hombres y mujeres también podrían afectar a la distribución de los fármacos. Tal y como comentamos al principio, los hombres tienen más peso y mayor cantidad de agua corporal, así como más volumen intravascular y masa muscular respecto a las mujeres. Por tanto, las mujeres tienen un porcentaje más alto de grasa corporal en comparación con los hombres en todas las edades, lo que puede suponer un incremento del volumen de distribución en el caso de fármacos lipofílicos tales como las benzodiazepinas (8,9). La cantidad de tejido adiposo se incrementa con la edad a pesar de lo cual las diferencias persisten entre ambos géneros, de tal modo que en las mujeres pasa de un 33% en mujeres jóvenes a un 48% en mujeres de edad más avanzada frente a un 18% en hombres jóvenes y un 36% en hombres mayores (10). No obstante, parece que los cambios en la composición corporal entre ambos sexos generalmente tienen pequeños efectos sobre el perfil farmacocinético de los fármacos. Por otra parte, no existen diferencias en la unión a proteínas plasmáticas que es importante para la distribución de los medicamentos, puesto que la proporción de albúmina, responsable en gran medida de la unión reversible de fármacos a proteínas plasmáticas, no se ve afectada por el sexo (11).

En general, se piensa que el factor más importante en el ajuste de dosis de medicamentos entre hombres y mujeres es la superficie corporal (12). Estos ajustes son realmente importantes cuando se administran dosis de carga de fármacos con estrecho rango terapéutico o quimioterápicos. Aunque la superficie corporal pueda

explicar una proporción de diferencias en concentraciones de fármacos entre hombres y mujeres, hay además diferencias en el metabolismo que persisten después de haber tenido en cuenta las diferencias de peso para el ajuste de los fármacos y probablemente sean esos los casos en los que puede conllevar una repercusión en la respuesta clínica.

Tal y como hemos dicho anteriormente, podemos encontrar diferencias importantes en el aclaramiento de los fármacos. En cuanto a la transformación de los fármacos mediante metabolismo hepático para su posterior eliminación, los fármacos con metabolismo de fase I (oxidación, reducción e hidrólisis vía citocromos P450 1A, 2D6, 2E1), metabolismo de fase II de conjugación (glucuronidación, conjugación, glucuroniltransferasas, metiltransferasas, deshidrogenasas) y por procesos mixtos de oxidación y conjugación son generalmente aclarados más rápidamente en hombres que en mujeres. Sin embargo, no existen diferencias entre ambos géneros en fármacos que se metabolizan a través del CYP2C9, CYP2C19, y N-acetiltransferasas, así como el aclaramiento de fármacos sustratos de la glicoproteína-P. Por el contrario, el aclaramiento de un número de sustratos del CYP3A parece ser medio o moderadamente más rápido en mujeres comparado con los hombres (13-15). Por otra parte, en cuanto al aclaramiento renal, existen datos sobre las diferencias entre mujeres y hombres en los tres principales procesos implicados en la eliminación renal de los fármacos (filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular). En primer lugar, cabe destacar que la filtración glomerular, en general, es mayor en hombres respecto a las mujeres. Aunque es directamente proporcional al peso corporal, existen además diferencias sexuales independientes del peso, como ocurre

en el cálculo del filtrado glomerular apartir de niveles de creatinina sérica, porque los hombres producen más creatinina que las mujeres debido a su mayor masa muscular. De este modo, para el cálculo del aclaramiento de creatinina los algoritmos no sólo introducen el peso como factor sino que además el sexo es un factor independiente que se tiene en cuenta (16,17). Sin embargo, los efectos del sexo en la secreción tubular y en la reabsorción tubular no están claros. Los datos sugieren que la secreción de cationes es mayor en hombres comparada con las mujeres y que los inhibidores de la secreción renal tienen más efecto en hombres respecto a las mujeres (18).

Además, existen diferencias biológicas entre hombres y mujeres, tales como disminución en el pH gástrico, en la motilidad y tiempo de tránsito intestinal o metabolismo, que pueden suponer diferencias en la biodisponibilidad de los fármacos siendo algunas de las razones que explican el comportamiento farmacocinético diferente en ambos sexos (13,19-22).

2. Diferencias entre hombres y mujeres en las enfermedades

La salud de las mujeres se ha tornado una disciplina en los últimos 20 años. En la actualidad se reconocen las diferencias sexuales en los fenómenos biológicos. Es evidente que el conocimiento de los mecanismos por los que surgen las diferencias seguramente tendrá trascendencia en la salud de las mujeres y también en la de los hombres. Conocer mejor los aspectos biológicos de la acción de hormonas sexuales ha permitido "diseñar" fármacos con efectos de agonismo y antagonismo de hormonas histoespecíficas. Los descubrimientos relacionados con estos factores seguramente

permitirán la modulación selectiva de las acciones de hormonas sexuales en mujeres y en hombres para evitar y combatir enfermedades.

En primer lugar, tenemos que tener en cuenta que las diferencias biológicas respecto a la esperanza de vida entre hombres y mujeres son el primer factor que predispone a padecer más enfermedades relacionadas directamente con la edad las mujeres respecto a los hombres. Por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer afecta a mujeres con una frecuencia unas dos veces mayor que a hombres. El riesgo de que surja el trastorno aumenta con la edad, y por ello parte de tal diferencia sexual se explica por el hecho de que las mujeres viven más que los hombres. Sin embargo, otros factores quizá contribuyan al mayor riesgo de que las mujeres muestren enfermedad de Alzheimer. Es bien conocido que el género juega un papel crítico en la anatomía y función del cerebro humano (23). Además, desde hace ya algunos años se planteó la hipótesis de que los estrógenos ejercen efectos genómicos pleiotrópicos y no genómicos en el sistema nervioso central, que incluyen acciones neurotróficas en zonas fundamentales que intervienen en la cognición y la memoria. Las mujeres con enfermedad de Alzheimer tienen niveles de estrógenos endógenos más bajos, en comparación con aquéllas sin la enfermedad lo que llevó a plantear la hipótesis de que los estrógenos son neuroprotectores (24-27).

Al margen de la edad como factor de riesgo aumentado en las mujeres, desde el punto de vista de la prevalencia de enfermedades en ambos géneros, existen diferencias respecto a algunas de ellas, siendo más frecuentes enfermedades relacionadas con procesos autoinmunes en las mujeres respecto a los hombres (28,29). Del mismo

modo existen otras enfermedades más prevalentes en hombres como por ejemplo, el cáncer de vejiga o el ictus cerebral (30,31).

En determinadas enfermedades, aunque la prevalencia no presente diferencias importantes entre ambos géneros, el pronóstico o los síntomas que aparecen asociados a ella pueden ser diferentes entre hombres y mujeres, como es el caso de la enfermedad coronaria, que sigue siendo la principal causa de muerte a nivel mundial: aunque las cifras de fallecimiento por esta causa han disminuido en hombres en los últimos 40 años, han aumentado en las mujeres. Además, el cuadro inicial de enfermedad coronaria es diferente en las mujeres, que por lo común tienen 10-15 años más que sus equivalentes del sexo masculino, y hay mayor posibilidad de que sufran otras enfermedades como hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva y diabetes, con peor pronóstico después de padecer un infarto de miocardio o una enfermedad multivazo (32-35). Por otra parte, el síntoma inicial en mujeres es la angina de pecho, en tanto que en los hombres es el infarto de miocardio. Además, las mujeres tienen más a menudo síntomas atípicos como náuseas, vómitos y dorsalgia alta y el cuadro inicial del infarto de miocardio en las mujeres muy a menudo es paro cardíaco o choque cardiogénico, y en los hombres es taquicardia ventricular.

Por otra parte, existen enfermedades que presentan diferentes síntomas o evolución en función del sexo, de tal manera que los factores de riesgo asociados a la progresión del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer parecen presentar diferencias entre estos dos grupos y cabría pensar estrategias de tratamiento diferentes para cada uno de ellos (36,37), al igual que en la enfermedad de Parkinson cuando nos referimos a los síntomas no motores asociados a la enfermedad en estadios iniciales siendo

mayor la incidencia en los hombres (38). En este mismo sentido, existen diferencias sexuales en los síntomas asociados a otras enfermedades como pueden ser la artritis psoriásica (39), la enfermedad de Cushing (40) o la migraña con aura (31).

Además, también se han descrito respuestas diferentes en ambos sexos a la misma enfermedad, como ocurre con la respuesta al tratamiento con estatinas en prevención primaria y secundaria, encontrándose una eficacia menor en la mejora del perfil lipídico en mujeres dislipémicas respecto a los hombres (41) siendo los resultados similares cuando se trata de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (42).

Por último, es importante destacar que las mujeres también ingieren más medicamentos que los varones, incluidas las presentaciones que se adquieren sin receta y los suplementos. Por tanto, el mayor uso de medicamentos así como las diferencias biológicas mencionadas pudieran explicar la mayor frecuencia publicada de reacciones adversas medicamentosas en mujeres que en hombres.

3. Diferencias en la respuesta a los fármacos

En la década de los 90, tanto por parte de las Agencias Reguladoras como de los científicos, surgió la incertidumbre de si las diferencias que parecían existir entre hombres y mujeres desde el punto de vista de parámetros farmacocinéticos y/o farmacodinámicos podían influir en la eficacia de los medicamentos. Esta inquietud permitió el desarrollo de ensayos clínicos para llevar a cabo el estudio de estas diferencias. Partiendo del conocimiento de las diferencias biológicas y fisiológicas entre ambos géneros, las cuestiones que pueden plantearse cuáles son los mecanismos que dan lugar a estas diferencias en el comportamiento farmacocinético

de los medicamentos y, si esos cambios producen alteraciones farmacodinámicas que a su vez se traducen en cambios en la respuesta farmacológica (12,15,43).

Con respecto a las diferencias relacionadas con la fase de absorción de los fármacos, tales como las diferencias en la velocidad de absorción y la duración han sido demostradas para varios medicamentos, pero generalmente carecen de relevancia clínica importante.

Las diferencias de distribución también se han identificado para numerosos compuestos, aunque la mayoría de estos hallazgos no eran más que los efectos del peso, ya que las mujeres suelen tener un menor peso corporal. No obstante, algunas de estas diferencias en la distribución en función del género persistieron después de la normalización para el peso. La posible explicación es la diferencia en la composición corporal entre hombres y mujeres y / o cambios fisiológicos durante el ciclo menstrual, así como las diferencias en la unión a proteínas plasmáticas secundaria a las características hormonales. Un ejemplo sería el caso del diazepam, en el que el volumen de distribución es mayor en mujeres respecto a los hombres, pudiéndose observar una prolongación del efecto en mujeres debido al incremento del tiempo de eliminación (13) o las diferencias en las concentraciones de la proteína transportadora α_1 -glicoproteína ácida, la unión estero-específica dependiente del sexo y los descensos mediados por estrógenos en la producción de la α_1 -glicoproteína ácida. Sin embargo, estas diferencias en el proceso de distribución de los fármacos en relación con el género tienen una escasa repercusión en la respuesta clínica de los fármacos.

Sin embargo, parecen ser más importantes los cambios entre ambos sexos en la biodisponibilidad oral y generalmente son causadas por las diferencias en la actividad de las principales enzimas metabólicas intestinales y hepáticas en hombres versus mujeres. Este es el caso de la biodisponibilidad oral del verapamilo (sustrato mixto del CYP3A y de la glicoproteína-P), cuyas diferencias entre sexos fueron demostradas en un estudio llevado a cabo en 84 voluntarios sanos (42 hombres *versus* 42 mujeres) a los que se les administraba verapamilo oral e intravenoso y se concluía que existen diferencias relacionadas con el género, de tal manera que el aclaramiento era mayor en las mujeres cuando la administración era intravenosa y en cambio en administración oral el aclaramiento fue mayor en hombres, hecho que además se correlacionaba con una respuesta farmacodinámica alterada en el grupo de las mujeres, presentando un aumento de la frecuencia cardíaca mayor que en hombres (4). En otro estudio con aspirina se demostró que había diferencias en las concentraciones plasmáticas, siendo mayores en hombres que en mujeres (44). De igual manera, se demostraba que el aclaramiento de alprazolam, normalizado por superficie corporal, era significativamente mayor en mujeres que en hombres (45).

Las diferencias de género pueden llegar a ser frecuentes y, a veces clínicamente relevantes, si tenemos en cuenta los procesos de metabolismo de los fármacos que se deben sobre todo a la expresión específica de los sistemas enzimáticos del metabolismo, por ejemplo, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 o CYP2D6 (2,46), así como los procesos de metabolismo de fase II de conjugación o las proteínas transportadoras de membrana. En cuanto a los sistemas enzimáticos, el citocromo P450 es uno de los más importantes en el metabolismo de los fármacos, existiendo

diferencias específicas para varias de sus isoformas cuando tenemos en cuenta el sexo. Dentro de ellas el CYP3A, principalmente CYP3A4 y CYP3A5, están involucradas en el metabolismo de gran número de fármacos: aproximadamente suponen un 30% de las enzimas del citocromo que se encuentran en el hígado y hasta un 70% de las que se encuentran en la pared intestinal responsables del metabolismo presistémico (47). En un principio se pensó que las diferencias relativas a esta isoforma en relación con el sexo, se correlacionaban con una actividad del CYP3A significativamente mayor en mujeres, llegando a ser publicadas diferencias en un rango entre 24 y 40% (48,49) como ocurre con fármacos como verapamilo o diazepam (4,8). Sin embargo, recopilando información de diferentes estudios y autores, desde el principio se veía que existían datos no concluyentes según diferentes fármacos y por tanto, se plantearon dudas e hipótesis para explicar estas diferencias, llegando a la conclusión de que estas diferencias entre ambos sexos podrían estar justificadas por una menor actividad de la glicoproteína-P en las mujeres más que por las diferencias de género en cuanto a la actividad del CYP3A tal y como se ha demostrado en diversos estudios (14,50). No obstante, en casi todos los estudios la tendencia es que los fármacos que se metabolizan principalmente por esta vía son eliminados más rápidamente por las mujeres en muchos casos. Cabe pensar que estas diferencias no van a correlacionarse con cambios en la respuesta farmacológica puesto que generalmente están en el orden de un rango entre 10 y 30%. No obstante, un ejemplo que nos crea cierta incertidumbre de la posible repercusión de estas diferencias es que la cerivastatina fue comercializada y en los estudios farmacocinéticos previos a su comercialización ya se observaban unos niveles superiores de entorno un 12% de la concentración máxima en

mujeres respecto a hombres así como un aumento del AUC en torno al 16% en el mismo sentido que la C_{max}. Sin embargo, estas diferencias se consideraron no clínicamente relevantes, aunque parecía ser más eficaz la bajada del colesterol LDL en el grupo de las mujeres, demostrándose además posteriormente en estudios un riesgo elevado de miopatía en mujeres mayores de 65 años y con bajo peso corporal, siendo posteriormente retirado del mercado por casos de rabdomiolisis fatal (51,52). Igualmente ocurrió con el mibefradil que se retiró de su comercialización por presentar toxicidad (rabdomiolisis) mayor en mujeres que en hombres (53).

Otra isoforma del citocromo P450 importante en el metabolismo de los fármacos es la CYP2D6. Sin embargo, son pocos los estudios que han evaluado la influencia del género en esta vía metabólica, siendo los resultados poco concluyentes, aunque es cierto que parece existir una tendencia a mayor actividad en los hombres (54-56). Otras vías metabólicas involucradas en el metabolismo de algunos fármacos son los citocromos CYP2C19, CYP2C9 y CYP1A2; se han llevado a cabo estudios con resultados contradictorios en cuanto a la influencia del género en su actividad. A partir de estos datos se ha sugerido que no existen diferencias pero existe la necesidad de realizar más estudios para poder confirmarlo (13,57,58).

Si tenemos en cuenta parámetros farmacodinámicos en la respuesta de los fármacos, es más difícil estudiar la influencia del sexo que en los parámetros farmacocinéticos. No obstante, existen estudios que demuestran que los hombres responden de forma diferente a los antidepresivos sin existir una relación farmacocinética que lo justifique. Por ejemplo, los hombres responden mejor a la imipramina (59) y en ataques de pánico los hombres responden mejor a los antidepresivos tricíclicos y las mujeres en

cambio a los inhibidores de la mono-amino oxidasa (60). En este mismo sentido, se llevó a cabo un estudio en el que se demostraron diferencias en afinidad de los sitios de unión de las plaquetas por la paroxetina, siendo menor esta afinidad en hombres que en mujeres, lo que podría extrapolarse si pensamos en la mayor incidencia de efectos adversos en mujeres con tratamiento antitrombótico o antihipertensivo (61,62).

4. Necesidad de investigación en ambos géneros

Cuando se realizan los primeros estudios en animales, se llevan a cabo normalmente en ambos géneros para posteriormente iniciar la investigación en seres humanos, donde clásicamente se llevaban a cabo ensayos principalmente en hombres. Esto ha podido llevar a conclusiones erróneas, como ocurrió con el descubrimiento y estudio de la isoenzima 3A del citocromo P450 (CYP3A), que presentaba niveles mayores en animales machos que en hembras y, sin embargo, en humanos ocurre lo contrario (63,64).

Desde principios de los años 90, las Autoridades Reguladoras de los diferentes estados han trabajado en introducir datos relacionados con el sexo en la evaluación previa a su comercialización, así como en estudios postcomercialización, que además en algunos casos han llevado a la retirada de algunos fármacos del mercado. Las diferencias entre sexos son observadas en muchos fármacos (65). Además, está demostrado que las mujeres tienen 1,5-1,7 veces más riesgo de padecer una reacción adversa a un medicamento, debido a diferencias principalmente farmacocinéticas, inmunológicas y factores hormonales, de tal forma que varios fármacos han sido retirados en las dos

últimas décadas por eventos adversos relacionados con el sexo (66). Lo que nos hace suponer que aunque los ratios de participación de mujeres en los ensayos clínicos se ha ido igualando a la participación masculina, sin embargo, en fases iniciales de la investigación, en las que se estudian sobre todo características farmacocinéticas y farmacodinámicas aún están infrarrepresentadas (21-32%) (67).

Se han descrito algunas diferencias sexuales en la aparición de eventos adversos tales como las torsades de pointes (TdP) que se producen por una prolongación del QTc; las mujeres tienen de dos a tres veces más probabilidad de desarrollar TdP que los hombres secundaria a tratamiento farmacológico. Tres fármacos retirados entre 1997 y 2000 en Estados Unidos por la mayor incidencia de TdP en mujeres fueron astemizol, cisaprida y terfenadina (66). Otro ejemplo claro de la diferencia entre ambos sexos en la incidencia de eventos adversos es el ensayo llevado a cabo en pacientes con diabetes tipo 2 con rosiglitazona, el cual demostró una mayor incidencia de fracturas en mujeres respecto a los hombres (68).

Uno de los primeros fármacos en llamar la atención a los ensayos clínicos para mujeres fue la talidomida, fármaco que se sintetizó por primera vez en el año de 1954 por los laboratorios Chemie Grünenthal, en Alemania, conocida por sus efectos sedantes e hipnóticos, a mediados de los 50 era el tercer fármaco más vendido, sin toxicidad entonces reconocida, ya que fue probada en ratones a dosis 10,000 mg/kg sin observar efectos colaterales fatales. La talidomida resultó ser útil en el tratamiento de las náuseas en el embarazo, aunque pronto fue ligado a efectos teratogénicos significativos. El fármaco fue aprobado para su uso en 1957-1962 en Reino Unido, Canadá, Alemania, y Japón, pero nunca en Estados Unidos. Sin embargo, muestras del

fármaco fueron distribuidas a médicos de Estados Unidos como participantes de un ensayo clínico en el cual 20.000 pacientes recibieron talidomida. Más tarde se descubrió que no se había realizado ninguna prueba específica para estudiar los posibles efectos adversos en el desarrollo del feto, a pesar de que una de las indicaciones para la talidomida eran las náuseas y vómitos durante el embarazo. En el mundo entero, aproximadamente 12.000 niños nacieron con focomelia u otros defectos físicos y mentales como resultado del uso de la talidomida en el embarazo. La tragedia de la talidomida condujo a un enfoque muy conservador en la participación de mujeres en los ensayos clínicos y la aprobación de fármacos durante el embarazo. En Estados Unidos, la guía de 1977 de la Agencia Reguladora [Food and Drug Administration (FDA)], *“General Considerations for the Evaluation of Drugs”* establecía como norma que las mujeres en edad fértil deberían ser excluidas de los estudios en fases 1 y 2 temprana (69). Sin embargo, en 1993 la FDA retiró esta restricción para dar más flexibilidad a los Comités de Ética, a los investigadores y a los pacientes en determinar cómo mejorar y asegurar la seguridad de los medicamentos. Y posteriormente en Estados Unidos se implementaron más regulaciones en los años 1998 y 2000 (70-72).

Con todo lo anterior y a pesar de que en las últimas dos décadas se ha empezado a introducir información sobre la participación de hombres y mujeres en los ensayos clínicos que afectan a la población general, esta consideración no parece estar aún suficientemente extendida en el ámbito de la comunidad científica y en muchos casos la proporción de mujeres en los ensayos clínicos sigue siendo menor que los hombres (73). No está claro si es necesario incluir el mismo número de mujeres y hombres en

los estudios y si es necesario definir como variable de evaluación en estos estudios el sexo como factor, ni tampoco está claro si las consecuencias de que las mujeres sean incluidas en menor proporción en los estudios conlleva consecuencias relevantes y por tanto deben evitarse.

Tanto la Food and Drug Administration (FDA) en su trabajo *Womens Participation in clinical Trials and Gender-Related Labeling* (74), como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) mediante distintas directrices publicadas en 2006 y 2007 (75,76), concluyen que las mujeres deben participar en los ensayos clínicos de los nuevos medicamentos de forma proporcional a su peso poblacional.

Sin embargo, Laguna-Goya et al. basándose en un estudio previo realizado en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (77), llevaron a cabo una revisión de todos los informes oficiales disponibles públicamente en la evaluación de la Unión Europea para el registro de nuevos medicamentos, con el objetivo fundamental de analizar el posible sesgo de género. Para el estudio se incluyeron dos tipos de informes, los *European Public Assessment Reports* (EPARs) para procedimiento centralizado (desde 2001 a 2002 y desde 2008 a 2009) y los *Mutual Recognition or Decentralised Public Assessment Reports* (MPARs) del procedimiento de reconocimiento mutuo o descentralizado (en su totalidad hasta el año 2009, inclusive). En este estudio los autores concluyen que sólo el 51.2% de los MPARs y el 83.6% de los EPARs hacen referencia al sexo de la población en los ensayos clínicos, no indicando en la mayoría de ellos ni la proporción de mujeres respecto a hombres ni tampoco si es representativa de la población diana a la que va destinado el nuevo tratamiento. Sin embargo, hay que destacar que la mayoría de las diferencias entre

sexos que son incluidas en los EPARs corresponden a datos de seguridad y parámetros farmacocinéticos, presentando las mujeres mayor número de acontecimientos adversos y más exposición al fármaco que los hombres (78).

Además, la EMA concluye que los resultados de la revisión son contrarios a la necesidad de una guía de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) específica sobre mujeres como población especial en los ensayos clínicos, aunque sí existen sobre la participación en los ensayos clínicos de personas mayores y en edad pediátrica.

Sin embargo, en 2001 la OMS hizo una serie de propuestas (79) sobre políticas sanitarias e investigación que podrían mejorar la situación de inequidad actual, incorporando datos sobre el efecto de los medicamentos durante la menstruación o el efecto directo de fármacos sobre las mujeres. Así mismo, la ICH recomienda que se debe obtener información de sub-poblaciones como las mujeres y que la selección de sujetos se debe realizar de forma que la población del estudio sea fiel reflejo de la población diana para el nuevo medicamento (80,81).

En nuestro país, el Observatorio de Salud de la Mujer refiere que el conocimiento científico en salud actualmente disponible está sesgado respecto al género, lo que supone un factor clave de inequidad y desigualdad entre mujeres y hombres, no sólo en cuanto al conocimiento de los determinantes de la salud sino también en cuanto al acceso a la atención sanitaria y a la calidad de los cuidados y servicios sanitarios (82).

La investigación clínica en España referente al género se ha visto apoyada con la publicación de la Ley de Igualdad (83), en la que se establece que las Administraciones

públicas desarrollarán las siguientes actuaciones: *El fomento de la investigación científica que atienda las diferencias entre mujeres y hombres en relación con la protección de su salud, especialmente en lo referido a la accesibilidad y el esfuerzo diagnóstico y terapéutico, tanto en sus aspectos de ensayos clínicos como asistenciales.*

En nuestra legislación, el Real Decreto 223/2004 (84) regula los ensayos clínicos con medicamentos y define ensayo clínico como toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia. En esta definición no se especifica con detalle la población en la que se deben estudiar estas características de los medicamentos, ni si debería existir un mínimo de población de cada género para poder establecer diferencias que puedan influir en la administración de los fármacos una vez son comercializados. No obstante, de la definición general podemos concluir que deberían ser tanto hombres como mujeres los participantes en los ensayos clínicos pero, si analizamos lo que realmente ocurre, nos damos cuenta de que la población femenina está infrarrepresentada en la mayoría de los ensayos clínicos y, aunque se incluya un número suficiente de mujeres, no se estudian las posibles diferencias que existen entre ambos géneros (73). Por todo esto, desde la AEMPS en colaboración con otros organismos, se ha llevado la iniciativa de elaborar unas recomendaciones para el estudio y evaluación de las diferencias de género en los ensayos clínicos de fármacos en España (85).

EL ENSAYO CLÍNICO: LA MEJOR HERRAMIENTA DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

1. Historia del Ensayo Clínico

A lo largo de la historia el concepto de ensayo clínico ha evolucionado, un ensayo clínico, en un sentido amplio, y desde un punto de vista legal y ético, es cualquier investigación realizada en humanos. Una definición más estricta sería la de Friedman (86): "aquel estudio prospectivo en el que se compara en seres humanos el valor de una intervención respecto a un control y en el que la asignación de los sujetos a uno u otro se hace de forma aleatoria"

DESARROLLO HISTÓRICO DE LA METODOLOGÍA DEL ENSAYO CLÍNICO

Desde un punto de vista **metodológico**, es difícil saber cuál fue el primer ensayo clínico planeado en la historia. Parece que fue en 1545 cuando un cirujano del ejército francés, Ambrosio-Paré, descubrió que las lesiones provocadas por la pólvora no estaban envenenadas, como se creía, desechando entonces el brutal tratamiento preconizado por Jean de Vigo (aceite hirviendo en las heridas), ya que a continuación producían grandes dolores, fiebre e hinchazón; e implantó un nuevo método consistente en la aplicación de un bálsamo compuesto por yema de huevo, agua de rosas y trementina, observando que no se producían aquellas complicaciones, pudiendo considerarse este "experimento" como pionero de los futuros ensayos clínicos.

También cabe destacar entre otros los siguientes ejemplos de investigación clínica previos al desarrollo del ensayo clínico tal y como lo conocemos hoy en día, como es el caso de Juan Bautista van Helmont (1662), en su libro "*ORIATRICE OR, Physick Refined*"

(87). Fue probablemente el primero en definir el diseño de un estudio comparado, tal y como se refiere a continuación: *“tomemos 200 ó 500 pobres enfermos en los campos, hospitales o donde quiera que sea, aquéllos con fiebres, con pleuresía, etc. dividámoslos en dos grupos, uno bajo mi cuidado, el otro bajo el vuestro, y estudiemos a cuantos funerales hayamos tenido que ir cada uno”*.

Más adelante, en 1753, otro cirujano naval escocés llamado James Lind (88), dividió 12 pacientes en seis parejas, administrando a cinco de ellas los tratamientos ya establecidos y tradicionales (sidra, aceite de vitriolo diluido, vinagre, agua salada y nuez moscada con ajo y mostaza), y a la sexta tan sólo naranjas y limones. Después de realizar el estudio y a pesar de que las conclusiones eran claras, Lind siguió recomendando a los marineros con escorbuto “aire puro y seco” y como alternativa fruta y verdura. La Marina Real Británica tardó 50 años en recomendar el uso continuado de fruta y verdura fresca en las dietas de sus marineros.

Muchos investigadores han ido contribuyendo a la metodología del ensayo clínico. En la primera mitad del siglo XIX, Louis introduce el “método numérico” para evaluar distintos tratamientos comparando sus resultados; ello, dice Louis, sólo puede hacerse “contando”. Siguiendo el método numérico, a finales del siglo XIX Fibiger (89) diseña un estudio para evaluar el efecto del suero antidiftérico donde ya utiliza un método sistemático para asignar los tratamientos, pero es en el siglo XX cuando el ingeniero Fisher (90) desarrollaría el concepto de aleatorización en experimentos de agricultura, y en 1927 Ferguson y cols, llevaron a cabo un estudio comparando de manera ciega una vacuna para el catarro común con suero salino utilizando un método rudimentario de asignación aleatoria. En 1949 el *Medical Research Council* británico llevó adelante

un ensayo clínico que demostró la eficacia de la estreptomicina en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar (91). En este estudio, dirigido por Sir Austin Bradford Hill, se utilizó por primera vez aleatorización ciega y entre otras cosas se discutieron aspectos éticos de la asignación de tratamientos y del planteamiento general del estudio, razones por las que puede considerarse el primer ensayo clínico moderno. Desde 1950 se producen pocos avances conceptuales en la metodología del ensayo clínico.

ASPECTOS ÉTICOS DEL ENSAYO CLÍNICO

En cuanto a la dimensión **ética** ha sido de adquisición reciente a raíz de la Segunda Guerra Mundial. En relación con el aspecto ético de los ensayos clínicos, es importante que la investigación clínica respete los principios o normas éticas básicas, siguiendo las recomendaciones internacionalmente aceptadas. La ética de los ensayos clínicos debe tener en cuenta los cuatro principios éticos básicos descritos en el Informe Belmont (92) (no maleficiencia, justicia, autonomía y beneficencia). El primer intento de la era moderna de establecer normas éticas para la experimentación en humanos lo constituye el *Código de Nuremberg* (93), elaborado tras la Segunda Guerra Mundial (1947) en respuesta a las atrocidades cometidas (en ocasiones bajo la apariencia de investigación clínica) en los campos de concentración nazis. Pero hubo que esperar hasta 1964 para que se redactara el primer código ético, cuando la Asociación Médica Mundial creó la Declaración de Helsinki sobre investigación biomédica en humanos (94). La Declaración de Helsinki fue el primer documento que propuso criterios y medidas para proteger a los individuos que participan en una investigación biomédica. Sus principios fundamentales consisten en la necesidad de que el protocolo de ensayo clínico sea aprobado por un Comité de Ética y la necesidad de obtener el

consentimiento (regulado anteriormente por el Código de Nuremberg) previo, libre e informado del participante. Así pues, los ensayos clínicos se deben realizar en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica con seres humanos, siguiéndose los contenidos de la Declaración de Helsinki (1964) y sus sucesivas actualizaciones, en la cual se dice que *“En cualquier investigación con seres humanos, cada sujeto potencial debe ser informado de los objetivos, métodos, beneficios previstos y peligros potenciales del estudio y de las molestias que pueda comportar. El o ella debe ser informada de que es libre de abstenerse de participar en el estudio y que es libre de retirar su consentimiento a participar en cualquier momento. El investigador debe obtener el consentimiento informado de forma libre y preferiblemente por escrito”*. El Congreso de los EEUU creó en los años setenta la llamada “Comisión Nacional para la Protección de las personas objeto de experimentación biomédica y de la conducta”. En 1978 esta comisión elaboró un documento, el *Informe Belmont* que recoge los principios básicos de la bioética, citados anteriormente, cuya aplicación práctica sigue siendo válida actualmente.

NORMATIVA DEL ENSAYO CLÍNICO

La tragedia de la talidomida se considera promotora del desarrollo y el interés por la normativa del ensayo clínico, en respuesta al cual surge la enmienda Kefauver-Harris, reforma realizada en 1962 a la “Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos” de Estados Unidos, estableciendo que las agencias reguladoras de los países occidentales exigieran ensayos clínicos controlados como prueba de eficacia y seguridad para los fármacos antes de su comercialización., que la publicidad del

producto debería revelar información sobre sus posibles efectos secundarios y prohibió que los medicamentos genéricos baratos se comercializaran como medicamentos de alto costo, presentados con nuevos nombres comerciales como un nuevo “avance” en la medicina.

Además, la dimensión normativa aparece ante la necesidad de establecer garantías éticas para los participantes en los estudios y normas que aseguren la fiabilidad de los datos y procedimientos de los ensayos clínicos. La legislación en el campo del medicamento se inició en los EEUU en el año 1938 con las normas de la “Food, Drug and Cosmetic Act” que establecía que los fabricantes eran los responsables de la seguridad de sus productos. Esta ley fue modificada en 1953 para permitir a la “Food and Drug Administration” (FDA) (95), autoridad reguladora de los medicamentos en Estados Unidos, inspeccionar los métodos de fabricación de los productos farmacéuticos en las fábricas y los laboratorios en los que se realizaban estudios destinados a apoyar el registro de fármacos. Hacia los años 70, estas investigaciones pusieron en evidencia la dudosa calidad y, en algunos casos, la falsedad, de los datos de diversos estudios de farmacología y toxicología en animales. Esto dio lugar a la creación de las normas de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPLs) (96). En 1977 la FDA estableció unas normas o directrices para la realización de estudios con humanos: algunas son de carácter ético (basadas en la Declaración de Helsinki) y otras de tipo metodológico y de garantía de calidad. Este conjunto de normas y directrices se conoce con el nombre de normas de Buena Práctica Clínica (BPCs) (97), cuyo objetivo principal era establecer unos patrones de conducta, o procedimientos de trabajo sometidos a inspección, para todos los agentes involucrados en el ensayo clínico. Por

su parte, el sector farmacéutico en la Unión Europea (UE) está regulado por una serie de directivas específicas en esta materia. En 1991 entró en vigor la directriz denominada “Normas de buena práctica clínica para ensayos clínicos con medicamentos en la Comunidad Europea” (documento III/3976/88) (98). No obstante, dado que las directrices no tienen valor legal, se aprovechó la Directiva 91/507/CEE (99) para dar valor legal a algunos de los aspectos sobre BPC contenidos en la directriz 3976/88. En general, las normas de BPC de la UE son equiparables a las de la FDA, aunque con algunas divergencias y ciertos matices. Los requisitos para la monitorización, verificación, retención y archivo de datos según las normas de la UE son todavía más exigentes que los establecidos por la FDA. No obstante, los requisitos de cumplimiento obligatorio son sólo los que figuran en la Directiva 91/507/CEE, mientras que las que aparecen en la citada directriz deben considerarse como recomendaciones. De manera similar a los anteriores, el sistema jurídico español establece una clara jerarquía de normas de las cuales la Constitución es la de rango superior. Después de la entrada de España en la UE en 1986, las directivas de esta última deben ser traspuestas a nuestro ordenamiento jurídico. En caso de contradicción con los derechos constitucionales, deben prevalecer estos últimos. Los ensayos clínicos con medicamentos han sido objeto de regulación en el título III de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento (100), y su desarrollo reglamentario en esta materia mediante el Real decreto 561/1993, de 16 de abril (101), por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. La Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001 (102), relativa a la aproximación de las disposiciones legales,

reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano, ha venido a armonizar las legislaciones de los Estados miembros de la Unión Europea sobre ensayos clínicos con medicamentos en seres humanos, lo que ha hecho necesaria su modificación. Desde el punto de vista legal, podemos ver cómo en España la legislación se ha modificado a lo largo del tiempo, dando lugar a diferentes leyes y decretos que regulan y controlan que los ensayos clínicos se desarrollen en un ámbito legal adecuado. De esta forma, cabe destacar la exigencia legal de cumplir con la normas de buena práctica clínica (BPC), así como otras normas de carácter general, no específicas para la investigación, como la Ley 15/1999, Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (103) y la Ley 41/2002, de Autonomía del paciente (104), deben ser respetadas en los que son aplicables. Además, son de obligado cumplimiento en los ensayos clínicos con medicamentos la Ley 29/2006, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios (105) que sustituye a la Ley 25/1990, el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (106) que sustituye al RD 561/1993, y la Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano (107), así como las normas específicas de cada Comunidad Autónoma al respecto, y en su ámbito territorial.

2. Tipos de Ensayos Clínicos

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente descrito en relación a los diferentes aspectos involucrados en la investigación clínica, la aparición en el mercado de un nuevo fármaco es el resultado de un proceso complejo en el que están integrados agentes de muy diversas disciplinas. El objetivo común es que un grupo de pacientes se beneficie de una nueva molécula cuya eficacia en el diagnóstico, prevención o tratamiento de una patología concreta esté demostrada y cuyo perfil de reacciones adversas resulte aceptable. La investigación y desarrollo de un fármaco tiene como fin último su registro y comercialización. Para ello, el primer paso lo constituirá la identificación de una sustancia con potencial actividad terapéutica y de la forma farmacéutica que haga posible su administración (desarrollo químico-galénico). Antes de que se investigue en el hombre es necesario contar con datos de actividad farmacológica y tolerabilidad en animales (desarrollo preclínico), de forma que la administración a seres humanos cuente con las garantías necesarias de seguridad. Finalmente, la información obtenida de esta fase permitirá iniciar los estudios en voluntarios sanos y pacientes con el fin de evaluar su eficacia en una patología y los riesgos derivados de su uso (desarrollo clínico). Por tanto, una vez que los estudios en animales confirman que un determinado fármaco muestra un espectro de acción potencialmente beneficioso y que los efectos tóxicos tienen lugar a dosis sustancialmente superiores a aquéllas susceptibles de ser eficaces, se plantea la administración en humanos.

Los ensayos clínicos van pasando cronológicamente por una serie de fases, que van desde la I a la III hasta la comercialización o autorización del medicamento investigado;

y, una vez comercializado el medicamento, los ensayos clínicos que se realicen con él pertenecerán a la fase IV (salvo algunas excepciones, como cuando se estudia el medicamento comercializado, para nuevas indicaciones, en cuyo caso estaríamos nuevamente ante una fase II/III).

FASE I: Tras la investigación preclínica del medicamento (fase 0), es la primera vez que se administra el medicamento a seres humanos. Son estudios de farmacología humana cuyo objetivo es comprobar la seguridad del nuevo medicamento y establecer un intervalo de dosis seguras. Además se estudia su farmacocinética y farmacodinamia. Se realizan en sujetos sanos o en algunos casos en enfermos (ensayos clínicos en niños, ensayos clínicos con fármacos potencialmente tóxicos o peligrosos). Con todo ello se pretende establecer una pauta de administración para las siguientes fases. En esta fase I quedan incluidos los estudios de bioequivalencia en los que me basaré más adelante para intentar demostrar las diferencias que existen entre ambos géneros.

FASE II: Representa el segundo estadio en la evaluación de una nueva sustancia o medicamento en el ser humano. Se realiza en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés con unos criterios de selección muy estrictos. Tienen como objetivo proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia y ampliar los datos de seguridad obtenidos en la fase I. Por lo general, estos ensayos clínicos serán controlados y con asignación aleatoria de los tratamientos.

FASE III: Son ensayos destinados a evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando

las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realizan con una muestra de pacientes más amplia que en la fase anterior y debe ser representativa de la población general a la que irá destinado el medicamento. Al necesitarse muchos pacientes la investigación se realiza en varios centros a la vez y a veces en varios países (multicéntricos y multinacionales). Estos ensayos serán preferentemente controlados y aleatorizados.

FASE IV: Son ensayos clínicos que se realizan con un medicamento después de su comercialización. Estos ensayos podrán ser similares a los descritos en las fases I, II y III si se estudia algún aspecto aún no valorado o condiciones de uso distintas de las autorizadas como podría ser una nueva indicación. Estos estudios serán preferentemente controlados y aleatorizados.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, los ensayos clínicos por tanto tienen que ser científicamente correctos, éticamente aceptables y sus datos y procedimientos verificables. De acuerdo al RD 223/2004, los ensayos clínicos se definen como toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o eficacia.

3. Estudios de Bioequivalencia

Los medicamentos innovadores en su proceso de investigación y desarrollo deben demostrar su eficacia y seguridad, mediante ensayos clínicos de eficacia comparativa

frente al tratamiento estándar (108). Este proceso de desarrollo, investigación y comercialización de un nuevo medicamento requiere una inversión económica que realizan las compañías farmacéuticas, las cuales hacen uso del derecho de patentar el principio activo y el proceso de fabricación con el fin de recuperar la inversión y obtener un beneficio.

Posteriormente al vencimiento de la patente, otras compañías farmacéuticas pueden comercializar el medicamento desarrollando una nueva formulación, que se conoce como medicamento genérico. Los fármacos genéricos tienen que demostrar la equivalencia terapéutica frente a los de referencia o innovadores mediante un tipo de estudios conocidos como ensayos clínicos de bioequivalencia.

En 1990, la Ley del Medicamento del 25 de Diciembre (100) definió el término de especialidad farmacéutica. Pero es en 1996 cuando se aclaran los términos de copia y genérico, siendo la Ley 13/1996 de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social (109) la que define la Especialidad Farmacéutica Genérica (E.F.G.) como “La especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico. La especialidad farmacéutica genérica debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata podrán considerarse la misma forma farmacéutica siempre que hayan demostrado su bioequivalencia”. Y posteriormente esta definición queda nuevamente reflejada en la Ley de Garantías y Uso Racional de Medicamentos, Ley 29/2006 (105), en la que se

vuelve a definir medicamento genérico como “todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad”.

Por lo tanto, es claro que el objetivo de los estudios de bioequivalencia consiste en demostrar que dos formulaciones, que presentan perfiles farmacocinéticos similares, son intercambiables para un efecto terapéutico determinado (110).

Para regular todos los aspectos relacionados con la metodología y el diseño específicos de estos estudios, las Agencias Reguladoras de los diferentes países han redactado su propia normativa a la cual debemos acogernos si queremos llevar a cabo algún estudio de este tipo. La Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency (EMA)*), publicó en 1988 un primer documento de regulación de los ensayos de farmacocinética en hombres (111) actualizada más adelante (112), y posteriormente, aparece una guía específica en la que se regulan los requisitos para el diseño, desarrollo, y evaluación de estudios de bioequivalencia y que posteriormente ha sido actualizada en varias ocasiones (113-117). Del mismo modo en Estados Unidos, la FDA se ha encargado de ir actualizando la normativa, de tal modo que la primera guía publicada es del año 1992 (118) y también ha sido revisada y actualizada en varias ocasiones (119-123).

Descripción y objetivos de los estudios de bioequivalencia

La biodisponibilidad de un fármaco, a partir de una determinada preparación farmacéutica, se determina midiendo sus concentraciones plasmáticas. A partir de

estas mediciones se obtiene una serie de parámetros farmacocinéticos que permiten estudiar la disposición de ese medicamento en el organismo. Los fenómenos de absorción, distribución y eliminación determinan la cantidad de un fármaco en los diferentes tejidos del organismo y su permanencia en el mismo. Con la representación de las diferentes concentraciones en sangre después de la administración de un fármaco se obtiene una curva que expresa el curso temporal del fármaco en el plasma, reflejando el conjunto de procesos que sufre el fármaco en el organismo.

Tras la administración de una dosis la concentración del fármaco aumenta progresivamente hasta alcanzar su concentración máxima (C_{\max}) a un tiempo determinado (T_{\max}). A partir de esa concentración la curva empieza a descender, reflejando los procesos de distribución y eliminación.

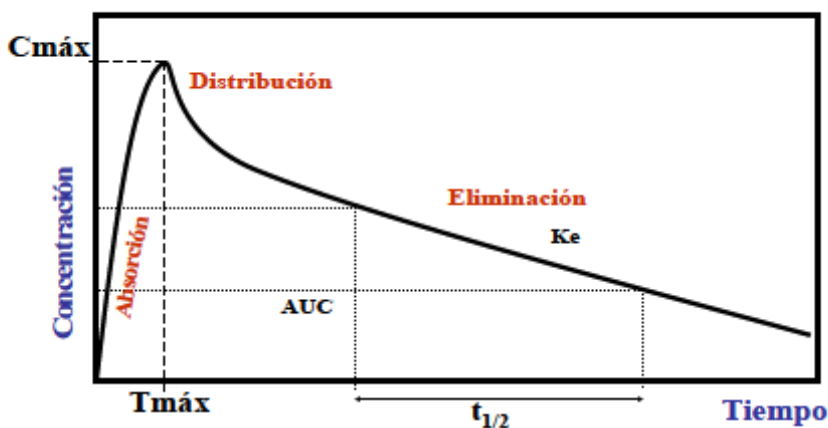


Figura 1. Gráfico concentración fármaco versus tiempo

Por tanto, los principales parámetros para definir la disposición de los fármacos en el organismo son aquellos relacionados con la concentración plasmática máxima (C_{\max}) así como la cantidad total de fármaco que alcanza la circulación sistémica (AUC). Otros

parámetros relacionados con la distribución y eliminación del fármaco, son el volumen de distribución (V_d), que representa el volumen aparente en que el fármaco está distribuido en el cuerpo, la vida media (V_m) o tiempo que tarda un fármaco en alcanzar una concentración mitad de la anterior y, el aclaramiento (Cl), parámetro que define la cantidad de sangre aclarada por unidad de tiempo.

Diseño

El diseño de los ensayos clínicos de bioequivalencia, pretende controlar la mayor parte de las fuentes de variación. Para ello, generalmente utilizamos un diseño cruzado simple con distribución aleatoria de las secuencias de tratamiento. En este diseño tenemos dos períodos y dos secuencias de tratamiento. Cada individuo recibe una formulación diferente en cada uno de los dos períodos del estudio. Además, entre los dos períodos debe existir un tiempo suficientemente largo para lograr eliminar todo el fármaco del organismo y así evitar el efecto de arrastre.



Figura 2. Diseño de un estudio de bioequivalencia (Diseño 2x2)

Adicionalmente debemos evaluar otros aspectos como la dosis a utilizar, el tipo de formulación, la vía de administración, el fármaco de referencia, así como el número de sujetos, que será calculado de acuerdo a la variabilidad de cada uno de los parámetros farmacocinéticos principales y con un poder estadístico del 80%. Por último, los

tiempos de muestreo deben ser adecuados para determinar suficientemente bien la C_{max} y el AUC (113,118).

Selección de los participantes

Los criterios que se aplican a la selección de los participantes en los estudios de bioequivalencia tienen por objeto reducir la variabilidad aportada por las características demográficas y antropométricas de los participantes o por situaciones patológicas, de manera que si aparecen diferencias relevantes en el comportamiento farmacocinético de los medicamentos estudiados, no puedan atribuirse a la heterogeneidad de los sujetos, sino a que realmente los fármacos se comportan de manera diferente. Por este motivo se eligen voluntarios sanos, que pueden ser de ambos sexos, de índice de masa corporal dentro de los límites normales, de edades comprendidas entre 18 y 55 años, no fumadores ni bebedores.

El número de voluntarios que deben participar se calcula fundamentalmente a partir de la variabilidad interindividual o intraindividual (si se dispone de ella) descrita para los principales parámetros farmacocinéticos (C_{max} y AUC), que se puede obtener a partir de estudios piloto, de ensayos clínicos previos o de datos disponibles en la literatura científica. Por regla general, cuanto mayor es la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos mayor es el número de participantes necesario.

Variables de evaluación

Una vez que definidos los objetivos y el diseño de los estudios de bioequivalencia, es razonable pensar que las principales variables de evaluación van a ser aquellas relacionadas con el perfil farmacocinético de los medicamentos y la comparación entre

los mismos. Los parámetros que nos van a interesar principalmente, son aquellos relacionados con la biodisponibilidad y, por tanto, las variables principales van a ser aquellas que nos permitan conocer cómo se absorben nuestros fármacos en estudio y comparar si lo hacen de forma similar para ser intercambiables en la práctica clínica.

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, las variables para determinar bioequivalencia en los estudios de dosis única se diferencian en principales y secundarias:

Principales: AUC y Cmax

Secundarias: Tmax, vida media (Vm), aclaramiento (Cl) y volumen de distribución (Vd).

Asumiendo bioequivalencia en los casos en que se demuestra que los perfiles de biodisponibilidad se encuentran dentro de un intervalo de confianza del 90%, entre 80.00 -125.00% para los datos transformados logarítmicamente.

Para ello se realiza un análisis de varianza teniendo en cuenta los factores de sujeto, periodo, secuencia y tratamiento. Con las medias geométricas de los fármacos test y referencia en estudio, se realiza el cálculo de la ratio test/referencia. Con esta ratio y la varianza residual calculamos el intervalo de confianza y valoramos si se encuentra dentro de los límites aceptados por las Autoridades Reguladoras (**113,118**).

Seguridad en los Ensayos Clínicos de Bioequivalencia

Teniendo en cuenta que se considera ensayo clínico a toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o detectar las reacciones adversas, y/o estudiar la

absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o eficacia, y además teniendo en cuenta que cualquier fármaco es capaz de producir un efecto terapéutico pero igualmente puede ocasionar acontecimientos adversos no deseados (125), en los estudios de bioequivalencia es necesario registrar todos los acontecimientos adversos que aparezca en el desarrollo del mismo.

Los ensayos clínicos en fase I constituyen el primer paso en la investigación de una sustancia o medicamento nuevo en el hombre. Son estudios de seguridad, farmacocinética y farmacodinamia que proporcionarán información preliminar sobre el efecto y la seguridad del producto en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes, y orientarán la pauta de administración más apropiada para ensayos posteriores.

Existen pocos datos publicados sobre la seguridad de los ensayos clínicos de fase I en voluntarios sanos. Además los estudios publicados se refieren a ensayos clínicos de nuevos fármacos, de tolerabilidad (dosis máxima tolerada) o farmacocinéticos, dentro de los cuales solo unos pocos son de bioequivalencia (126-131).

Por otra parte, los estudios de fase I con moléculas nuevas deben ser regulados de forma diferente a los estudios de bioequivalencia, puesto que son medicamentos que se usan por primera vez en el hombre, mientras que los estudios de bioequivalencia están basados en fármacos que ya están comercializados durante al menos 10 años y por tanto existen suficientes datos sobre la seguridad de su uso en voluntarios sanos (132). No obstante, en una revisión sistemática basada en 475 ensayos clínicos fase I con 27.185 participantes, presentando una mediana de cero eventos adversos serios

y/o severos, observándose mayor número de eventos adversos de intensidad leve o moderada (133). Otra revisión sistemática realizada en 11.028 participantes de 394 estudios fase I no oncológicos demostraba datos similares, siendo el 85% de los eventos adversos comunicados de intensidad leve *versus* 0.34% de eventos adversos graves sin muertes ni poner en peligro la vida del sujeto (134).

4. Inclusión de mujeres en los ensayos clínicos de bioequivalencia

Desde hace varios años las autoridades reguladoras requieren incluir a las mujeres en todas las fases de desarrollo clínico de fármacos con el fin de investigar a fondo las posibles diferencias de género en la farmacocinética y la farmacodinamia de los nuevos agentes terapéuticos desarrollados. Desde entonces, diversas publicaciones evalúan la posible existencia de diferencias y el impacto de estas diferencias de género en todos los aspectos de la farmacología clínica tal y como hemos visto en los apartados anteriores.

Sin embargo, en los estudios de bioequivalencia clásicamente se han incluido únicamente hombres puesto que el objetivo principal es evaluar dos fármacos en el mismo individuo y, que por tanto las diferencias encontradas entre ambos fármacos no dependerán del sexo puesto que cada uno es control de sí mismo. Sin embargo, la pregunta que cabe plantearse es si la variabilidad de los fármacos es la misma en ambos géneros, porque pudiera ocurrir que si la variabilidad de determinados fármacos es menor en hombres y en los estudios no se incluyen mujeres, concluyan que ambos medicamentos son bioequivalentes; sin embargo, si se hubiera planteado

un estudio con el mismo número de sujetos incluyendo mujeres, quizás los resultados hubieran salido contrarios a los encontrados inicialmente.

En el año 2000, Chen y cols. del Center for Drug Evaluation and Research of the Food and Drug Administration llevaron a cabo una revisión de 26 ensayos clínicos de bioequivalencia enviados a su agencia reguladora en los cuales se habían incluido hombres y mujeres (135). Del total de 23 fármacos estudiados en los que se comparaba la bioequivalencia entre hombres y mujeres, hubo diferencias estadísticamente significativas en 5 medicamentos (22%) en cuanto a la variabilidad para AUC y en 4 (18%) en relación con la variabilidad de Cmax. Estos datos indican que en determinados fármacos las diferencias entre ambos sexos tendrán implicaciones mayores en la conducta e interpretación de los estudios de bioequivalencia (136). La consecuencia de ignorar las diferencias de género en los estudios de bioequivalencia puede llevar a una falta de bioequivalencia así como un incremento del riesgo de reacciones adversas. Aunque es conocido que las mujeres presentan más eventos adversos y en general de mayor intensidad, normalmente no se conoce el motivo de estas diferencias. Acorde con estos datos, desafortunadamente, 8 de 10 fármacos retirados del mercado entre 1996 y 2000 fueron retirados por el incremento del riesgo de aparición de reacciones adversas en las mujeres (137).

Por último, debemos recordar que en el estudio realizado sobre el sesgo del género en los informes evaluados para el registro por la EMA de nuevos medicamentos, la mayoría de los estudios donde sólo se incluía a hombres correspondieron a estudios de bioequivalencia (78). El hecho de incluir exclusivamente a hombres se justifica por el propósito de los estudios de bioequivalencia: como el objetivo principal es

demostrar que ambos fármacos se comportan de la misma manera en el mismo sujeto y por tanto serían intercambiables, partiendo de la hipótesis de que la variabilidad en mujeres es mayor por lo general que en hombres, al elegir población masculina necesitaremos menor número de sujetos para demostrar nuestra hipótesis de que ambos fármacos son iguales sin necesidad de exponer a los fármacos a un número mayor de sujetos como ocurriría si incluyesemos también mujeres. No obstante, como hemos mencionado anteriormente en este mismo apartado, existen razones para pensar que en determinadas ocasiones la bioequivalencia en sí misma podría diferir de acuerdo al sexo (78).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

Las diferencias significativas que existen entre los sexos afectan a la prevalencia, incidencia y severidad de una amplia gama de enfermedades y condiciones. Hombres y mujeres también difieren en su respuesta al tratamiento farmacológico. Con lo cual, es esencial entender estas diferencias con el fin de realizar adecuadamente la evaluación de riesgos y diseñar tratamientos seguros y eficaces.

Basándonos en la hipótesis de que existe un comportamiento farmacocinético y farmacodinámico diferente en hombres y mujeres que además puede ocasionar menor eficacia terapéutica así como mayor número de eventos adversos, este trabajo pretende evaluar las diferencias relacionadas con el sexo en cuanto a farmacocinética, criterios de bioequivalencia, variabilidad entre sexos y seguridad, en los estudios de bioequivalencia realizados en la Unidad de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario de La Princesa

OBJETIVOS

1. Evaluar si existen diferencias entre sexos en los motivos de exclusión para participar en estudios de bioequivalencia.
2. Evaluar si existen diferencias en el análisis de la bioequivalencia en hombres y mujeres.
3. Comparar la variabilidad intrasujeto entre hombres y mujeres.
4. Evaluar si existen diferencias en la incidencia de reacciones adversas.
5. Evaluar si existen diferencias en los parámetros farmacocinéticos entre hombres y mujeres.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO

1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se analizaron un total de 40 ensayos de bioequivalencia, cruzados, de dosis única, realizados durante los años 2000 a 2011 en la Unidad de Ensayos Clínicos del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de la Princesa (tabla 1). En los cuales se incluyeron 1492 voluntarios (744 mujeres y 748 hombres).

Los voluntarios cumplían los siguientes **criterios de inclusión**:

- Individuos de ambos sexos, que tras haber recibido información sobre el diseño, los fines del proyecto, los posibles riesgos que de él pueden derivarse y de que en cualquier momento pueden denegar su colaboración, otorgaron por escrito su consentimiento para participar en el estudio.
- Edad comprendida entre 18 y 55 años.
- Sujetos libres de patología orgánica o psíquica.
- Historia clínica y exploración física dentro de la normalidad.
- No presentar anomalías clínicamente relevantes en los análisis de hematología, bioquímica, serología (VHB, VHC y VIH) y orina.
- Signos vitales y registro electrocardiográfico dentro de la normalidad.

Los **criterios de exclusión** eran los siguientes:

- Sujetos afectados de patología orgánica o psíquica. Fueron excluidos aquellos voluntarios que presentaban alteraciones clínicamente significativas tras la exploración previa al ingreso en el estudio.

- Sujetos que habían recibido tratamiento farmacológico de prescripción en los últimos 15 días o algún tipo de medicamento en las 48 horas antes de recibir la medicación del estudio.
- Sujetos con índice de Quetelet (Peso/Talla² (kg/m²) que no estuviera comprendido entre 19 y 30. A partir de la nueva guía de la EMA entre 18,5 y 30.
- Antecedentes de hipersensibilidad a cualquier fármaco.
- Sospecha de consumo de drogas de abuso.
- Fumador y consumidor de drogas de abuso.
- Consumidor diario de alcohol y/o intoxicación etílica aguda en la última semana.
- Haber donado sangre en los 3 últimos meses.
- Participación en algún otro estudio con fármacos en investigación en los 3 meses previos (si el estudio se había realizado con principios activos comercializados en España se consideró un periodo de al menos 1 mes).
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.
- Incapacidad para seguir las instrucciones o colaborar durante el desarrollo del estudio.
- Alergias a algún excipiente de los fármacos a estudios.
- En el caso de contener lactosa, galactosa, se excluirían aquellos voluntarios con trastornos en la absorción de estos excipientes.

2. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN

De todos los voluntarios sanos que acuden a nuestra unidad para participar en los ensayos clínicos de bioequivalencia, nosotros seleccionamos un determinado número de sujetos en cada estudio. Durante el período de selección, perdemos voluntarios por diferentes razones.

En los 40 ensayos de bioequivalencia un total de 2645 voluntarios acudieron a las reuniones informativas (1306 (49%) mujeres y 1339 (51%) hombres) y 1492 (744 mujeres y 748 hombres) fueron incluidos.

Los sujetos que no participaron han sido divididos en cuatro grupos:

- 1) No firman el consentimiento informado (CI)
- 2) Voluntarios que habiendo firmado el CI, no acuden a la visita de reclutamiento
- 3) Voluntarios excluidos por diferentes razones
- 4) Reservas, voluntarios que cumplen con todos los criterios de inclusión y quedan a la espera de la retirada de alguno de los voluntarios que son incluidos. De este modo, estos voluntarios podrán reemplazar a otros que ya hayan sido asignados a alguno de los grupos de ingreso pero siempre y cuando sea en el primer período del estudio y previo a la administración del fármaco.

Las razones de exclusión se han clasificado en 5 categorías:

- 1) Alteraciones en el hemograma
- 2) Alteraciones en la bioquímica
- 3) Hábitos tóxicos (consume de drogas de abuso y/o fumadores)
- 4) Historia clínica (antecedentes personales y/o exploración física)

5) Razones personales

Los datos son recogidos en la población total del estudio así como estratificada por sexo. De este modo podemos averiguar si los motivos de no participación en ensayos difieren entre hombres y mujeres, así como conocer el principal motivo de exclusión en cada uno de los dos grupos.

Tabla 1. Principios activos evaluados en los ensayos clínicos incluidos en el estudio clasificados según el grupo terapéutico (ATC) (138).

Grupo terapéutico (ATC)	Principio Activo	Nº de estudios
A) Sistema digestivo y metabolismo	Pantoprazol	3
	Rabeprazol	2
	Omeprazol	1
	Pioglitazona	1
	Cinitaprida	1
B) Sangre y fluídos corporales	Atorvastatina	4
C) Sistema cardiovascular	Digoxina	1
	Flunarizina	1
	Lercanidipino	1
	Amlodipino	2
	Torasemida	1
	Candesartan	1
	Losartan	1
	Telmisartan	1
	Valsartan	2
	Valsartan/Hidroclorotiazida	1
M) Sistema locomotor	Ibuprofeno	1
	Alopurinol	1
	Risedronato	1
N) Sistema nervioso	Sertralina	1
	Donepezilo	1
	Quetiapina	1
	Citalopram	1
	Mirtazapina	1
	Olanzapina	2
	Risperidona	1
	Metamizol	1
R) Sistema respiratorio	Pseudoefedrina	1
	Ambroxol	1
	Montelukast	1
	Cetirizina	1
TOTAL		40

3. DISEÑO DE LOS ENSAYOS

Todos los estudios analizados tenían un diseño cruzado, abierto, con asignación aleatoria de la secuencia de tratamiento y con dos periodos. En cada periodo del ensayo se administró una de las dos formulaciones estudiadas (test y referencia) en dosis única. El fármaco estudiado, la dosis empleada, el número de sujetos, los tiempos de muestreo, los tiempos en los que se realizan la medida de tensión arterial y electrocardiogramas y el tiempo de lavado entre los dos periodos se encuentran recogidos en la tabla 2. Todos los parámetros farmacocinéticos que se analizan en este estudio se calcularon a partir de las concentraciones plasmáticas de los fármacos test y referencia.

Tabla 2. Principales características de los ensayos clínicos incluidos en el estudio clasificados según el principio activo.

Principio Activo	Dosis	Nº de sujetos (Hombres/Mujeres)	Tiempos de muestreo	TA y FC	ECG	Período de lavado
Pantoprazol	40 mg	36 (18/18)	Basal, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12 y 24 horas	Basal y 2.5 horas	Basal y 2.5 horas	7 días
Pantoprazol (comida)	40 mg	36 (18/18)	Basal, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12 y 24 horas	Basal y 2.5 horas	Basal y 2.5 horas	7 días
Pantoprazol (comida_repetido)	40 mg	48 (24/24)	Basal, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 y 24 horas	Basal y 2.5 horas	Basal y 2.5 horas	7 días
Rabeprazol (ayunas)	20 mg	36 (18/18)	Basal, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 10, 12 y 24 horas	Basal y 3.5 horas	Basal y 3.5 horas	7 días
Rabeprazol (comida)	20 mg	36 (18/18)	Basal, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 10, 12 y 24 horas	Basal y 3.5 horas	Basal y 3.5 horas	7 días
Omeprazol (ayunas)	40 mg	36 (18/18)	Basal, 0.33, 0.67, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.33, 2.67, 3, 3.33, 3.67, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 10 y 14 horas	Basal y 1 hora	Basal y 1 hora	7 días
Omeprazol (comida)	40 mg	36 (18/18)	Basal, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 10, 10.5, 11, 12, 14, 17, 20 y 24 horas	Basal y 5 horas	Basal y 5 horas	7 días
Pioglitazona	30 mg	36 (18/18)	Basal, 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24 y 48 horas	Basal, 2 y 4 horas	Basal y 2 horas	7 días
Cinitaprida	1 mg	36 (17/19)	Basal, 0.33, 0.67, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.33, 2.67, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48 y 72 horas	Basal y 2 horas	Basal y 2 horas	7 días
Atorvastatina	40 mg	36 (18/18)	Basal, 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24 y 48 horas	Basal, 2 y 4 horas	Basal y 2 horas	7 días
Atorvastatina (3 estudios)	80 mg	144 (75/69)	Basal, 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24 y 48 horas	Basal, 2 y 4 horas	Basal y 2 horas	7 días
Digoxina	0,25 mg	40 (20/20)	Basal, 0.33, 0.67, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 120 y 168 horas	Basal, 1, 2.5 y 5 horas	Basal, 1, 2.5 y 5 horas	7 días

Tabla 2. Principales características de los ensayos clínicos incluidos en el estudio clasificados según el principio activo (continuación).

Principio Activo	Dosis	Nº de sujetos (Hombres/Mujeres)	Tiempos de muestreo	TA y FC	ECG	Período de lavado
Flunarizina	10 mg	30 (15/15)	Basal, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 144, 312, 480 y 744 horas	Basal, 2, 3, 4, 8 y 12 horas	Basal y 3 horas	91 días
Lercanidipino	20 mg	36 (18/18)	Basal, 0.5, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.33, 2.67, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 y 24 horas	Basal, 1.33, 2, 3, 8 y 12 horas	Basal y 1.33 horas	7 días
Amlodipino	10 mg	36 (18/18)	Basal, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 48, 72, 96, 120 y 144 horas	En todos los tiempos de muestreo	Basal, 3, 7 y 11 horas	14 días
Amlodipino	10 mg	36 (18/18)	Basal, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 12 horas	Basal, 3, 6 y 9 horas	Basal y 8 horas	14 días
Torsemida	10 mg	24 (12/12)	Basal, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10 y 12 horas	Basal y 1 hora	Basal y 1 hora	7 días
Candesartan	32 mg	36 (19/17)	Basal, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24 y 48 horas	Basal, 1, 2, 3, 4, 5, 7 y 10 horas	Basal y 4 horas	7 días
Losartan	50 mg	36 (18/18)	Basal, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10 y 12 horas	Basal y 1 hora	Basal y 1 hora	7 días
Telmisartan	80 mg	36 (18/18)	Basal, 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48 y 72 horas	Basal, 2, 5 y 10 horas	Basal y 2 horas	7 días
Valsartan	160 mg	36 (18/18)	Basal, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24 y 48 horas	Basal, 2, 5 y 10 horas	Basal y 2 horas	7 días
Valsartan	320 mg	54 (27/27)	Basal, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12, 24 y 48 horas	Basal, 2, 5 y 10 horas	Basal y 2 horas	7 días
Valsartan-hidroclorotiazida	160/25 mg	48 (24/24)	Basal, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.33, 2.67, 3, 3.33, 3.67, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12, 24 y 48 horas	Basal, 2, 5, 8 y 10 horas	Basal y 2 horas	7 días
Ibuprofeno	600 mg	24 (12/12)	Basal, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8 y 12 horas	Basal, 5 y 12 horas	Basal	14 días
Alopurinol (1 estudio/dosis)	100 mg 300 mg	24 (12/12)	Basal, 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48 y 72 horas	Basal, 1, 5 y 7 horas	Basal, 1 y 5 horas	14 días

Tabla 2. Principales características de los ensayos clínicos incluidos en el estudio clasificados según el principio activo (continuación).

Principio Activo	Dosis	Nº de sujetos (Hombres/Mujeres)	Tiempos de muestreo	TA y FC	ECG	Período de lavado
Risedronato	35 mg	60 (30/30)	Basal, 0.33, 0.67, 0.83, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 120, 168 y 240 horas	Basal y 1 hora	Basal y 1 hora	35 días
Sertralina	100 mg	24 (12/12)	Basal, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48, 72 y 96 horas	Basal, 4.5, 24, 48, 72 y 96 horas	Basal y 4.5 horas	14 días
Donepezilo	5 mg	36 (18/18)	Basal, 1, 2, 3, 3.5, 4, 4.5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 120, 168 y 216 horas	Basal, 4, 8 y 12 horas	Basal y 4 horas	28 días
Quetiapina	25 mg	36 (18/18)	Basal, 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 y 24 horas	Basal, 1.5 y 5 horas	Basal y 1.5 horas	7 días
Citalopram	30 mg	24 (12/12)	Basal, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96 y 120 horas	Basal, 4, 24, 48, 72, 96 y 120 horas	Basal y 4 horas	14 días
Mirtazapina	30 mg	36 (18/18)	Basal, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 24, 48, 72, 96 y 120 horas	Basal, 2, 24, 48, 72, 96 y 120 horas	Basal y 2 horas	7 días
Olanzapina	5 mg	36 (18/18)	Basal, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120 horas	Basal, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96 y 120 horas	Basal, 4 y 8 horas	14 días
Olanzapina	5 mg	30 (15/15)	Basal, 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96, 120 horas	Basal, 1.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96 y 120 horas	Basal, 4 y 8 horas	14 días
Olanzapina	5 mg	30 (15/15)	Basal, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96 y 120 horas	Basal, 3, 6, 8 y 12 horas	Basal, 4 y 8 horas	14 días
Risperidona	1 mg	36 (18/18)	Basal, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72 y 96 horas	Basal, 2, 5, 24, 48, 72 y 96 horas	Basal, 2 y 5 horas	14 días
Metamizol	500 mg	24 (12/12)	Basal, 0.33, 0.67, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.33, 2.67, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 15, 22 horas	Basal y 2 horas	Basal y 2 horas	7 días

Tabla 2. Principales características de los ensayos clínicos incluidos en el estudio clasificados según el principio activo (continuación).

Principio Activo	Dosis	Nº de sujetos (Hombres/Mujeres)	Tiempos de muestreo	TA y FC	ECG	Período de lavado
Pseudoefedrina	60 mg	24 (12/12)	Basal, 0.083, 0.17, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2,3, 4,6, 8, 10, 12 y 24 horas	Basal, 0.25, 2, 6, 12 y 24 horas	Basal, 2, 6 y 12 horas	7 días
Ambroxol	30 mg	24 (12/12)	Basal, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6,8, 12, 24, 31 y 48 horas	Basal y 2 horas	Basal y 2 horas	14 días
Montelukast	10 mg	36 (18/18)	Basal, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 10, 12 y 24 horas	Basal y 3.5 horas	Basal y 3.5 horas	7 días
Cetirizina	10 mg	24 (12/12)	Basal, 0.33, 0.67, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 y 24 horas	Basal y 1 hora	Basal y 1 hora	7 días

MÉTODO ANALÍTICO

En cada periodo de cada uno de los ensayos los voluntarios ingresaron en ayunas y se les canalizó una vía venosa periférica de la que se extrajo una muestra de sangre a cada uno de los tiempos de muestreo establecidos en el protocolo, en tubos de poliestireno con anticoagulantes EDTA o Heparina para obtener plasma (39 estudios) o tubos con activadores de la coagulación para obtener suero (1 estudio). Los tubos se centrifugaron en todos los estudios de 3000 a 3500 rpm durante 10-15 minutos para obtener el plasma. Este se separó en dos alícuotas y se guardaron a -20, -30, -70 o -80 °C (dependiendo de los principios activos) hasta que se enviaron al laboratorio de referencia para la determinación de los niveles de fármaco.

Las concentraciones plasmáticas de cada fármaco se determinaron en los laboratorios designados por el promotor. En 39 estudios se determinaron mediante cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC (*High performance liquid chromatography* en inglés)). El HPLC es una técnica cromatográfica utilizada para separar los componentes de una mezcla basándose en diferentes tipos de interacciones químicas entre las sustancias analizadas y la columna cromatográfica. El tipo de técnica que se empleó para estos 39 estudios es el HPLC masas-masas (HPLC-LC-MS/MS), en el que los compuestos se separan en primer lugar mediante cromatografía líquida y posteriormente se detectan gracias a un espectrómetro de masas en tándem. Así se obtiene información referente a la estructura de la molécula y el resultado es mucho más fiable que con otros detectores. En un ensayo para la determinación de los niveles plasmáticos del fármaco (digoxina) se empleó un inmunoensayo, este es un conjunto de técnicas inmunoquímicas analíticas de laboratorio que tienen en común el usar complejos inmunes, es decir, los resultantes de la conjugación de anticuerpos y antígenos, como referencias de cuantificación de un analito (sustancia objeto de análisis) determinado.

Tanto los procesamientos de las muestras biológicas como la técnica de determinación de los principios activos y metabolitos así como los límites de cuantificación vienen recogidos en la tabla 3.

Tabla 3. Principales características del procesamiento de las muestras y el método analítico utilizado en los ensayos clínicos incluidos.

Principio Activo	Tubo recolección	Centrifugado	Congelación	Método de determinación	Límite de cuantificación
Amlodipino	10 ml EDTA K3	3500 rpm-10'	-30°C	HPLC-LC-MS-MS	0,10 ng/ml
Atorvastatina	10 ml EDTA K3	3500 rpm-10'	-70°C	HPLC-LC-MS-MS	0,25 ng/ml
Candesartan	10 ml EDTA K3	3500 rpm-10'	-70°C	HPLC-LC-MS-MS	1 ng/ml
Donepezilo	6 ml EDTA K3	3000 rpm-10'	-80°C	HPLC-LC-MS-MS	100 pg/ml
Losartan	10 ml EDTA K3	3500 rpm-10'	-30°C	HPLC-LC-MS-MS	2 ng/ml
Montelukast	5 ml EDTA K3	3800 rpm-10'	-30°C	HPLC-LC-MS-MS	2 ng/ml
Pantoprazol	10 ml EDTA K3	3500 rpm-10'	-30°C	HPLC-LC-MS-MS	20 ng/ml
Pioglitazona	9 ml EDTA K3	3500 rpm-10'	-80°C	HPLC-LC-MS-MS	10 ng/ml
Quetiapina	10 ml EDTA K3	3500 rpm-10'	-30°C	HPLC-LC-MS-MS	0,5 ng/ml
Rabeprazol	10 ml EDTA K3	3500 rpm-10'	-70°C	HPLC-LC-MS-MS	2 ng/ml
Risedronato	10 ml EDTA K3	3500 rpm-10'	-70°C	HPLC-LC-MS-MS	200 pg/ml
Torasemida	10 ml EDTA K3	3500 rpm-10'	-30°C	HPLC-LC-MS-MS	10 ng/ml
Valsartan	5 ml EDTA K3	3500 rpm-10'	-30°C	HPLC-LC-MS-MS	20 ng/ml
Valsartan	3 ml EDTA K2	3500 rpm-10'	-70°C	HPLC-LC-MS-MS	20 ng/ml
Valsartan-Hidroclorotiazida	10 ml EDTA K3	3500 rpm-10'	-70°C	HPLC-LC-MS-MS	20 ng/ml VAL 1 ng/ml HTZ
Ibuprofeno	10 ml He Li	3500 rpm-10'	-30°C	HPLC-LC-MS-MS	0,5µg/ml
Pseudofredina	10 ml He Li	3500 rpm-10'	-30°C	HPLC-LC-MS-MS	0,2 ng/ml
Alopurinol	5 ml He Li	3500 rpm-10'	-30°C	HPLC-LC-MS-MS	50 ng/ml
Ambroxol	6 ml He Li	3500 rpm-10'	-30°C	HPLC-LC-MS-MS	2 ng/ml
Flunarizina	6 ml He Li	3500 rpm-10'	-80°C	HPLC-LC-MS-MS	0,15 ng/ml
Olanzapina	5 y 4,5 ml EDTA K2	3500 rpm-10'	-80°C	HPLC-LC-MS-MS	40 pg/ml
Olanzapina	10 ml EDTA K3	3500 rpm-10'	-30°C	HPLC-LC-MS-MS	0,4 ng/ml
Metamizol	9 ml He Na	3500 rpm-10'	-30°C	HPLC-LC-MS-MS	0,5µg/ml
Cinitaprida	9 ml He Na	3500 rpm-10'	-70°C	HPLC-LC-MS-MS	20 pg/ml
Digoxina	5ml serum clot Act.	3500 rpm-10'	-70°C	Inmunoensayo	577 a 700 nm
Lercanidipino	10 ml EDTA K3	3500 rpm-10'	-70°C	HPLC-LC-MS-MS	25 pg/ml
Telmisartan	3 ml EDTA K2	3500 rpm-10'	-70°C	HPLC-LC-MS-MS	1 ng/ml
Omeprazol	3 ml EDTA K2	3500 rpm-10'	-30°C	HPLC-LC-MS-MS	5 ng/ml
Cetirizina	10 ml He Li	3000 rpm-10'	-30°C	HPLC-LC-MS-MS	10 ng/ml
Citalopram	10 ml He Li	3500 rpm-10'	-30°C	HPLC-LC-MS-MS	1 ng/ml
Mirtazapina	10 ml He Li	3500 rpm-10'	-30°C	HPLC-LC-MS-MS	0,5 ng/ml
Risperidona	10 ml He Li	3500 rpm-10'	-30°C	HPLC-LC-MS-MS	0,1 ng/ml
Sertralina	10 ml He Li	3500 rpm-10'	-30°C	HPLC-LC-MS-MS	0,1 ng/ml

HeNa: Heparina sódica, HeLi: Heparina litio, K: Potasio

CÁLCULO DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon a partir de los datos de concentración en plasma o suero de cada fármaco en los distintos tiempos de muestreo, mediante el programa WinNonlin Professional Version 2.0. (Pharsight Corporation, USA) utilizando un modelo no compartimental.

Los principales parámetros que han sido estudiados son los siguientes (**Figura 3**):

- **AUC_{0-t}**, entre el tiempo anterior al primero con concentraciones detectables y el último con concentraciones detectables, calculada mediante la regla trapezoidal.
- Concentración máxima (**C_{max}**) que se obtiene directamente de los datos de las concentraciones plasmáticas.
- Tiempo para alcanzar la concentración máxima (**T_{max}**), que se obtiene directamente a partir de los datos de las concentraciones plasmáticas.
- Vida media (**V_m**): se calculó dividiendo 0.693 entre la k_e .
- Aclaramiento (**Cl_p**) del fármaco ajustado a la biodisponibilidad y al peso.
- Volumen de distribución (**V_{dp}**) ajustado a la biodisponibilidad y al peso que se calcula mediante un modelo no compartimental.

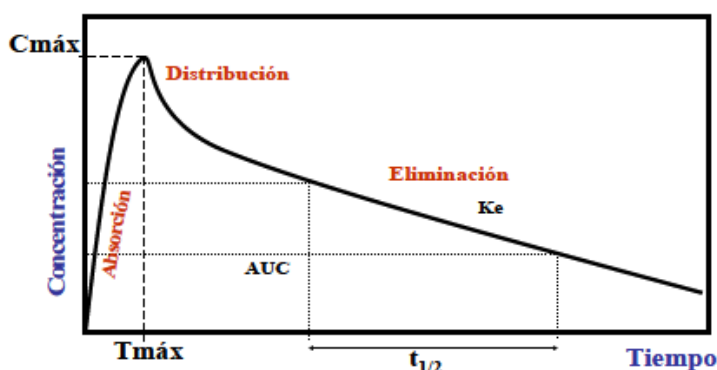


Figura 3. Gráfico concentración fármaco *versus* tiempo

Además, las dos primeras variables farmacocinéticas (AUCt y Cmax) se han calculado ajustadas por mg de dosis recibida por kg de peso corporal (AUCtdp y Cmaxdp).

RECOGIDA Y CLASIFICACIÓN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Todos los acontecimientos adversos (AA) de los 40 ensayos clínicos se recogieron en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD), reflejando el AA, el momento de aparición, su duración, intensidad, curso y desenlace, a fin de realizar una evaluación de la relación de causalidad entre el AA y la formulación administrada.

La recogida de los AA se realizó mediante una pregunta genérica del tipo: ¿ha notado algo desde la toma de la medicación?, o la notificación espontánea del voluntario. La relación de **causalidad** entre los AA y los tratamientos administrados fue evaluada por los investigadores de acuerdo a los criterios de Karch y Lasagna en cuatro categorías (139):

Probable: el AA puede considerarse probablemente relacionado con la medicación si tiene una relación temporal firme con la administración del fármaco en estudio, es un efecto conocido con ese fármaco y es poco probable o significativamente menos probable que sea producido por otra causa.

Posible: el AA puede considerarse posiblemente relacionado con la medicación si tiene una relación temporal firme con la administración del fármaco en estudio, y la relación con una etiología alternativa es igual o menos probable que la posible relación con el producto en estudio.

Improbable: puede considerarse que la relación del AA con el fármaco es improbable si tiene poca o ninguna relación temporal con la administración del fármaco en estudio, y/o existe una etiología alternativa más probable.

No relacionado: el AA puede considerarse que no está relacionado con la medicación del estudio si se debe a una enfermedad subyacente o concurrente o es el efecto de otro fármaco, y no existe relación temporal congruente con la administración del fármaco en estudio.

Cuando resultó complicado incluir un AA en alguna categoría primó el criterio del investigador. De todos los AA recogidos, se consideraron como reacciones adversas (RA) todos aquellos que presentaban una relación probable o posible con la administración de la medicación.

Se consideran reacciones adversas graves y/o amenazantes para la vida todos aquellos acontecimientos adversos con una relación posible o probable con la medicación y que cumplan alguno de los siguientes criterios: que cause el fallecimiento del voluntario, que amenaza la vida del voluntario o paciente, que requiera hospitalización, que cause invalidez o incapacidad permanente o significativa, una sobredosis accidental o voluntaria, que ponga en evidencia una anomalía congénita o una malformación de nacimiento y los procesos malignos o todo acontecimiento que precise de un tratamiento intensivo urgente.

La **intensidad** del AA estaba definida en tres categorías:

Leve: se experimentaban molestias que no interfirieron con la actividad cotidiana.

Moderada: suficiente incomodidad para reducir o afectar la actividad cotidiana.

Intenso: incapacidad para trabajar o realizar la actividad cotidiana.

También se han recopilado datos sobre la administración de tratamiento sintomático de los AA y RA descritos. Las RA han sido estudiadas independientemente para cada principio activo y agrupando los fármacos según la clasificación Anatómico-Terapéutico-Química (ATC) **(138)**.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS DE LOS DATOS DE SEGURIDAD Y MOTIVOS DE EXCLUSIÓN

Un análisis descriptivo se lleva a cabo para las variables recogidas durante el estudio. Los datos cuantitativos se describen como media y desviación estándar (SD). Los datos cualitativos se describen como frecuencias o porcentajes. Las diferencias entre grupos se analizan mediante el test t de Student para variables cuantitativas y la prueba de chi-cuadrado para las variables cualitativas (considerando una diferencia estadísticamente significativa si $p < 0.05$). Todos los análisis estadísticos se realizan con SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

2. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO: HOMBRES vs MUJERES

Los resultados se muestran como media y desviación estándar para todos los parámetros en cada uno de los dos sexos así como la significación estadística que existe entre ambos géneros. El análisis farmacocinético se ha realizado empleando el programa WinNonlin Professional Edition versión 2.0 (Scientific Consulting, Inc, Cary USA).

3. ANÁLISIS DE BIOEQUIVALENCIA EN HOMBRES Y MUJERES

La valoración de la hipótesis de bioequivalencia se basa en los datos experimentales de AUC_{0-t} y C_{max} de cada principio activo obtenidos para ambas formulaciones. Para el análisis de los datos farmacocinéticos de los dos preparados de cada principio activo se utiliza el paquete estadístico integrado en el programa farmacocinético WinNonLin Professional Edition, versión 2.0 (Scientific Consulting, Inc, Cary USA), empleándose el análisis de la varianza (ANOVA) de los parámetros cinéticos AUC y C_{max} transformados logarítmicamente y la aplicación de los intervalos de confianza para el 90%. En este ANOVA se tienen en cuenta

5 factores: la secuencia, el voluntario, el voluntario anidado a la secuencia, el periodo y la formulación.

Las diferencias entre sexos se evaluarán con un ANOVA que incluya en el modelo los efectos para sexo, secuencia, interacción sexo*secuencia, voluntario anidado en la interacción sexo*secuencia, periodo, formulación e interacción sexo*formulación (135). El efecto del sexo se evaluó controlando por el voluntario anidado en la interacción sexo*secuencia.

4. CÁLCULO DEL COEFICIENTE DE VARIABILIDAD INTRAINDIVIDUAL (CV_i)

El error medio de cuadrados [mean squared error (MSE)] puede ser usado para la estimación de la variabilidad intraindividual. Aunque este término no representa la variabilidad intrasujeto “pura”, como sería estimado en un estudio con administración replicada de la misma formulación, es el término de varianza apropiado para calcular los intervalos de confianza para la diferencia entre las medias de cada formulación. Los datos de la variabilidad intraindividual de AUC y C_{max}, expresados como porcentaje del coeficiente de variación (CV), se aproximan por la desviación estándar intrasujeto (raíz cuadrada del MSE) del Ln(AUC) y Ln(C_{max}) (135).

RESULTADOS

RESULTADOS

EVALUACIÓN DE LOS MOTIVOS DE EXCLUSIÓN

1153 voluntarios [43.6% (43.0% mujeres *versus* 44.1% hombres)] de los que acuden a las reuniones informativas de los ensayos no participaron por diferentes razones (**Figura 4**).

261 sujetos [9.9% (10.8% mujeres *versus* 9.0% hombres)] no firmaron el consentimiento informado (**Figura 5**). 406 voluntarios [15.3% (14.9% mujeres, 15.8% hombres)] decidieron no participar antes de realizarse los análisis y la visita de reclutamiento. 88 voluntarios [0.04% (0.03% mujeres, 0.03% hombres)] fueron voluntarios reserva (**Figura 6**). 398 voluntarios [15.0% (16.5% mujeres, 13.7% hombres)] fueron excluidos por diferentes razones (**Figura 6**).

Figura 4. Población informada

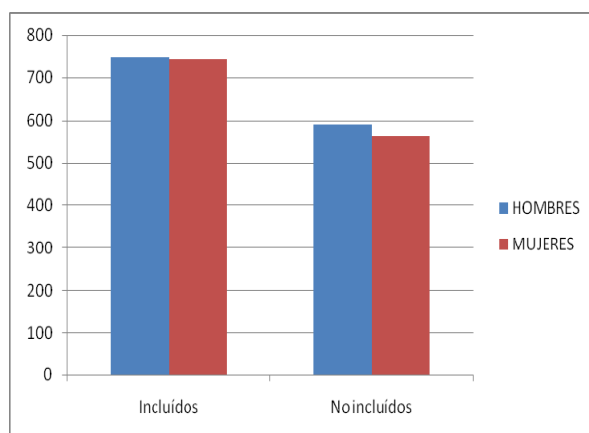


Figura 5. Voluntarios no incluídos

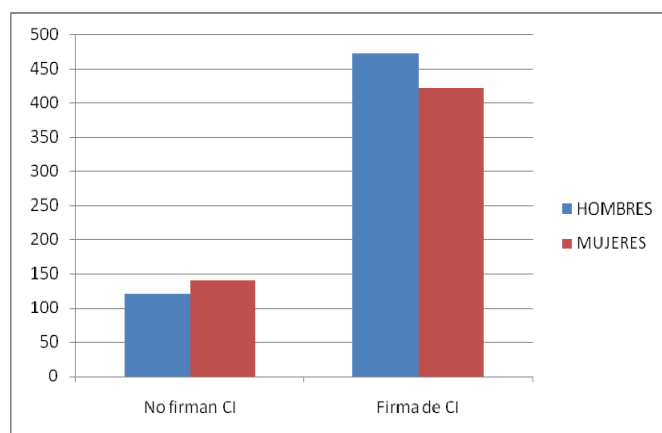
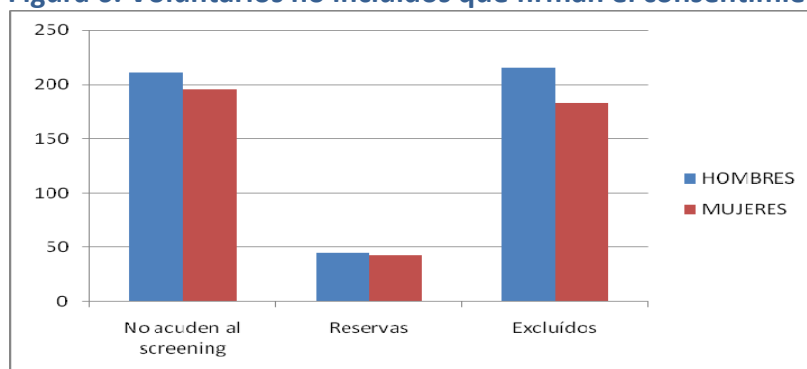
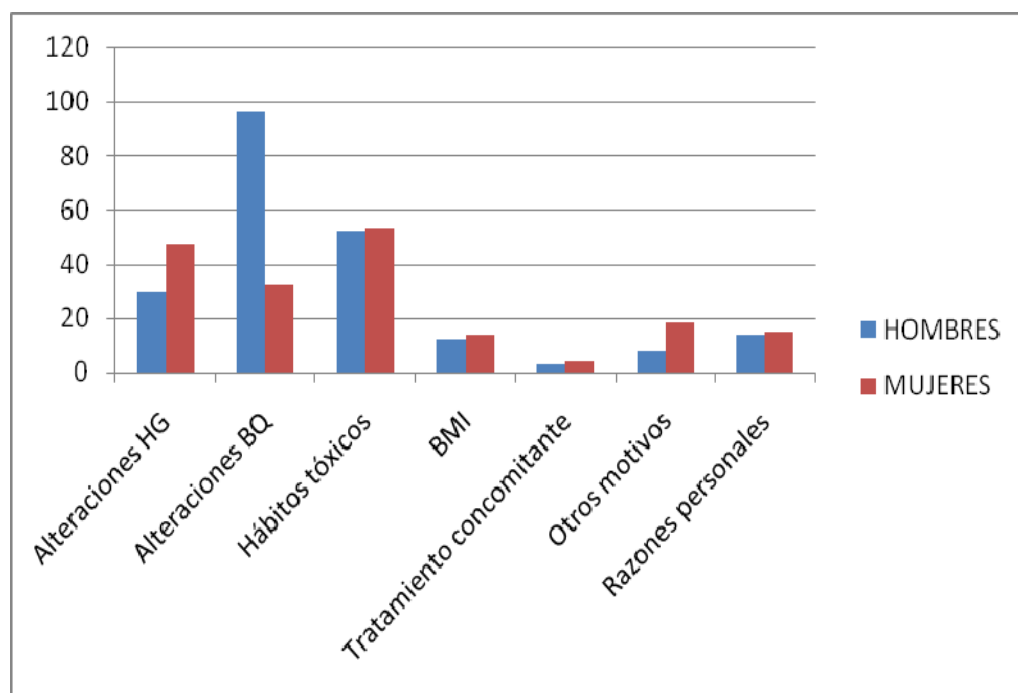


Figura 6. Voluntarios no incluídos que firman el consentimiento informado



Del total de los 398 voluntarios excluidos dividimos las razones en cinco grandes grupos: 76 del total de excluidos fue por alteraciones en el hemograma del análisis [19.1% (61.0% mujeres, 38.9% hombres)], 128 por alteraciones en la bioquímica [32.2% (25.0% mujeres, 75% hombres)], 105 fueron excluidos por hábitos tóxicos [26,4% (50% mujeres, 50% hombres)], de los cuales distinguimos dos grupos que son por una parte los consumidores de tabaco [73,3% (50% mujeres, 50% hombres)] y los de otras drogas de abuso, en su mayoría cannabis [26,7% (50% mujeres, 50% hombres)], 59 por datos recogidos en la historia clínica que suponían algún criterio de exclusión [14,8% (61,0% mujeres, 39,0% hombres)], de los que 26 (44%) se excluyeron por el IMC, 7 (11,9%) voluntarios por tener tratamiento concomitante y por otros motivos de la historia clínica fueron 26 (44,1%) sujetos excluidos, y por último, 29 voluntarios fueron excluidos por diferentes razones personales [7,3% (51,7% mujeres, 48,3% hombres)] (**Figura 7**).

Figura 7. Voluntarios excluidos: Razones de exclusión



MEDIAS DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS MUJERES *versus* HOMBRES

En las tablas introducidas en el apartado **Tabla S1** se muestran los resultados de los diferentes parámetros farmacocinéticos de los fármacos que han sido estudiados en función del sexo.

En la tabla **Tabla 4** se presentan los datos de los principales parámetros farmacocinéticos que se van a tener posteriormente en cuenta para el análisis de bioequivalencia, desglosados en hombres y mujeres, ya que el objetivo principal es conocer las diferencias de género en la disposición y metabolismo de los fármacos implicados en los ensayos de bioequivalencia seleccionados. Además, se ha calculado la diferencia entre hombres y mujeres de los parámetros AUC y Cmax directos y ajustados por dosis-peso. Se observa que de los 40 ensayos estudiados y de las 50 determinaciones analíticas de principio activo, metabolitos y/o enantiómeros, 21 AUC presentan diferencias estadísticamente significativas que se reducen a 6 cuando evaluamos el AUC ajustado a dosis-peso. En el caso de la Cmax, nos ocurre algo similar y de los 20 Cmax estadísticamente significativas se reducen a un total de 8 cuando realizamos el ajuste en función de la dosis y peso de los sujetos. Sin ajustar por dosis-peso, el AUC y Cmax tendían a ser más grandes en mujeres (41 casos en AUC y 42 en Cmax).

Al analizar los resultados podemos observar que en el grupo terapéutico del sistema nervioso (según clasificación ATC), ningún fármaco presenta diferencias estadísticamente significativas respecto a los parámetros de AUCdp ni Cmax y sin embargo, en el grupo del sistema cardiovascular un gran número de ellos presenta

diferencias significativas en los parámetros de AUC y Cmax, aunque desaparecen en algunas ocasiones al ajustar los datos por dosis y peso.

En el grupo del sistema digestivo y metabolismo cabe destacar que no hay diferencias entre hombres y mujeres para ninguno de los parámetros estudiados.

Si analizamos el grupo de sangre y fluidos, en tres de los cuatro estudios llevados a cabo con atorvastatina 40 mg o atorvastatina 80 mg, aparecían diferencias estadísticamente significativas entre ambos géneros en cuanto a los parámetros AUC y Cmax, presentando el grupo de las mujeres mayor biodisponibilidad que el de los hombres, aunque cuando se ajustaba por dosis-peso desaparecía la significación aunque permanecían los valores en las mujeres más altos que en los hombres.

Por último, cabe destacar que de los 50 datos de todos los fármacos estudiados, 41 (82%) AUC presentaban valores superiores las mujeres respecto a los hombres, pero cuando hacemos el ajuste por dosis-peso estos resultados descienden aproximadamente a la mitad, siendo sólo 20 (40%) AUCdp mayores en las mujeres. En el caso del parámetro Cmax, ocurre algo similar apareciendo en 43 (86%) Cmax del total valores más altos en mujeres y en cambio después del ajuste dosis-peso estos datos disminuyen a 23 (46%) del total. Por otra parte, los hombres en algunos casos presentan diferencias estadísticamente significativas comparado con las mujeres, como es el caso de torasemida que los hombres presentan mayores valores para todos los parámetros estudiados presentando diferencias estadísticamente significativas en todos excepto Cmaxdp. Lo mismo ocurre para otros fármacos como AUCdp en un estudio con atorvastatina y en digoxina y Cmaxdp en un estudio de pantoprazol en presencia de comida.

Tabla 4a. Parámetros farmacocinéticos (media) en hombres y mujeres y diferencias respecto a hombres

GRUPO TERAPÉUTICO (ATC)	AUC			AUCdp		
Fármaco						
A) SISTEMA DIGESTIVO Y METABOLISMO	Hombres	Mujeres	%Dif	Hombres	Mujeres	%Dif
Pantoprazol (ayunas)	6423.74	7228.13	12.52	12532.98	10312.91	-17.71
Pantoprazol 1 (comida)	9463.85	8633.92	-8.77	18233.50	12784.66	-29.88
Pantoprazol 2 (comida)	4561.62	4545.34	-0.36	8198.26	6494.23	-20.79
Rabeprazol (ayunas)	829.50	1105.57	33.28*	3190.36	3012.07	-5.59
Rabeprazol (comida)	1036.62	1041.25	0.45	3911.81	2708.98	-30.75
Omeprazol (ayunas)	2301.89	2002.31	-13.01	4343.67	2901.78	-33.20
Omeprazol (comida)	2110.21	1691.40	-19.85	4229.52	2461.69	-41.80
Pioglitazona	10545.34	8792.57	-16.62	20153.33	22697.68	12.62
OH-Pioglitazona	20126.91	22966.50	14.11	52194.22	46021.46	-11.83
Cinitaprida	2205.26	3816.99	73.09*	167060.35	230143.21	37.76
B) SANGRE Y FLUIDOS CORPORALES	Hombres	Mujeres	%Dif	Hombres	Mujeres	%Dif
Atorvastatina 1 (40 mg)	71.66	116.01	61.89*	138.35	167.03	20.73*
Atorvastatina 2 (80 mg)	206.80	191.04	-7.62	196.23	142.45	-27.41*
Atorvastatina 3 (80 mg)	136.87	179.20	30.93*	126.77	135.11	6.58
Atorvastatina 4 (80 mg)	167.44	230.59	37.72*	156.33	168.96	8.08
Orto-hidroxi-atorvastatina 2 (80 mg)	282.74	310.74	9.90	268.31	230.09	-14.24
Orto-hidroxi-atorvastatina 3 (80 mg)	193.82	283.31	46.17*	180.56	212.64	17.77
Orto-hidroxi-atorvastatina 4 (80 mg)	136.87	179.20	30.93*	126.77	135.11	6.58
C) SISTEMA CARDIOVASCULAR	Hombres	Mujeres	%Dif	Hombres	Mujeres	%Dif
Digoxina	31.15	34.67	11.30	9266.21	8177.95	-11.74*
Flunarizina	363.02	495.61	36.52	2717.70	2789.04	2.63
S-Lercanidipino	10827.88	17721.11	63.66*	41495.08	52006.64	25.33*
R-Lercanidipino	10897.14	14858.18	36.35*	41977.15	43634.43	3.95
Amlodipino 1	210.34	221.15	5.14	1604.72	1316.26	-17.98
Amlodipino 2	205357.60	248702.90	21.11*	1506581.49	1471205.90	-2.35
Torasemida	3961.98	2448.59	-38.20*	23572.65	17777.81	-24.58*
Candesartan	2670.52	3136.72	17.46	5961.22	5666.83	-4.94
Losartan	441.20	504.91	14.44	666.02	624.56	-6.23
E3174 (metabolito del losartán)	1631.07	2083.58	27.74	2503.54	2548.88	1.81
Telmisartan	1976.05	2798.42	41.62	1886.14	2123.12	12.56
Valsartán 1 (160 mg)	26753.28	23392.47	-12.56	9158.49	10731.13	17.17
Valsartán 2 (160 mg)	31406.81	32204.93	2.54	15126.96	11948.83	-21.01
Valsartán 3 (320 mg)	47074.37	53431.43	13.50	11382.74	10122.29	-11.07
Hidroclorotiazida 25 mg	912.13	1148.12	25.87*	2807.09	2702.28	-3.73

*p<0.05. %Dif: [(Parámetro Mujeres/Parámetro Hombres)*100]-100

Tabla 4b. Parámetros farmacocinéticos (media) en hombres y mujeres (continuación)

GRUPO TERAPÉUTICO (ATC)	Cmax			Cmaxdp		
Fármaco						
A) SISTEMA DIGESTIVO Y METABOLISMO	Hombres	Mujeres	%Dif	Hombres	Mujeres	%Dif
Pantoprazol (ayunas)	2316.42	3241.75	39.95*	4464.66	4656.21	4.29
Pantoprazol 1 (comida)	2065.23	1857.39	-10.06	4006.32	2748.51	-31.40*
Pantoprazol 2 (comida)	2590.74	2704.18	4.38	4630.70	3865.18	-16.53*
Rabeprazol (ayunas)	479.05	638.31	33.24*	1863.90	1743.82	-6.44
Rabeprazol (comida)	634.63	727.94	14.70	2374.76	1880.29	-20.82
Omeprazol (ayunas)	858.78	999.09	16.34	1550.88	1449.81	-6.52
Omeprazol (comida)	725.02	640.17	-11.70	1382.54	938.28	-32.13
Pioglitazona	1041.98	1014.73	-2.62	1984.59	2624.04	32.22*
OH-Pioglitazona	1015.62	886.95	-12.67	392.00	441.16	12.54
Cinitaprida	986.90	1276.96	29.39	74819.75	78068.87	4.34
B) SANGRE Y FLUIDOS CORPORALES	Hombres	Mujeres	%Dif	Hombres	Mujeres	%Dif
Atorvastatina 1 (40 mg)	9.90	16.60	67.68*	19.27	24.02	24.65
Atorvastatina 2 (80 mg)	51.58	61.43	19.10	49.07	45.63	-7.01
Atorvastatina 3 (80 mg)	34.23	46.15	34.82*	31.74	34.54	8.82
Atorvastatina 4 (80 mg)	41.65	62.22	49.39*	39.03	45.41	16.35
Orto-hidroxi-atorvastatina 2 (80 mg)	46.48	59.42	27.84	44.14	44.31	0.39
Orto-hidroxi-atorvastatina 3 (80 mg)	27.92	45.71	63.72*	26.05	33.81	29.79
Orto-hidroxi-atorvastatina 4 (80 mg)	34.23	46.15	34.82*	31.74	34.54	8.82
C) SISTEMA CARDIOVASCULAR	Hombres	Mujeres	%Dif	Hombres	Mujeres	%Dif
Digoxina	1.58	1.82	15.19	464.64	430.06	-7.44
Flunarizina	20.25	27.18	34.22*	150.88	154.21	2.21
S-Lercanidipino	3814.69	5583.86	46.38*	14601.97	16460.00	12.72
R-Lercanidipino	3344.87	4903.16	46.59*	12849.07	14472.58	12.64
Amlodipino 1	5.70	6.44	12.98	43.59	38.23	-12.30
Amlodipino 2	4574.38	5674.14	24.04*	33502.69	33577.48	0.22
Torasemida	1870.16	1331.28	-28.81*	11181.31	9686.03	-13.37
Candesartan	203.04	264.36	30.20*	459.27	478.46	4.18
Losartan	234.14	286.51	22.37	353.77	352.68	-0.31
E3174 (metabolito del losartán)	197.40	301.19	52.58*	302.44	364.28	20.45
Telmisartan	263.78	558.19	111.61*	245.84	404.30	64.46*
Valsartán 1 (160 mg)	3329.20	2916.51	-12.40	1137.58	1336.99	17.53
Valsartán 2 (160 mg)	79.28	103.82	30.95	1935.45	1699.02	-12.22
Valsartán 3 (320 mg)	5725.04	6476.80	13.13	1388.06	1224.97	-11.75
Hidroclorotiazida 25 mg	139.68	175.75	25.82*	427.47	418.13	-2.18

*p<0.05. %Dif: [(Parámetro Mujeres/Parámetro Hombres)*100]-100

Tabla 4a. Parámetros farmacocinéticos (media) en hombres y mujeres (continuación)

GRUPO TERAPÉUTICO (ATC)	AUC			AUCdp		
Fármaco						
M) SISTEMA LOCOMOTOR	Hombres	Mujeres	%Dif	Hombres	Mujeres	%Dif
Ibuprofeno	162.48	201.54	24.04*	19.99	19.26	-3.65
Alopurinol 100 mg	901.76	1283.30	42.31*	688.54	760.71	10.48
Alopurinol 300 mg	3755.30	6047.52	61.04*	959.67	1185.77	23.56*
Risedronato	27474.76	33279.47	21.13	54785.53	50203.05	-8.36
N) SISTEMA NERVIOSO	Hombres	Mujeres	%Dif	Hombres	Mujeres	%Dif
Sertralina	773.33	828.36	7.12	555.65	489.04	-11.99
Donepezilo	270520.04	315826.26	16.75*	4007826.91	3814517.41	-4.82
Quetiapina	212.04	220.28	3.89	493.33	691.80	40.23
Citalopram	1133.06	1285.12	13.42	2960.67	2501.38	-15.51
Mirtazapina	799.09	851.48	6.56	2061.55	1596.18	-22.57
Olanzapina 1	245.98	312.29	26.96*	3466.97	3323.18	-4.15
Olanzapina 2	292000.58	337641.13	15.63	4465452.41	3909112.22	-12.46
Olanzapina bucodispersable	285960.57	321361.30	12.38	4394032.36	3949905.47	-10.11
Risperidona	35.25	59.18	67.89	2511.19	3529.85	40.56
Metamizol	40.63	62.61	54.10*	5.54	6.38	15.16
R) SISTEMA RESPIRATORIO	Hombres	Mujeres	%Dif	Hombres	Mujeres	%Dif
Pseudoefedrina	1943.62	2559.35	31.68*	2357.02	2654.41	12.62
Ambroxol	1748.05	2056.51	17.65*	4156.96	3891.74	-6.38
Montelukast	2573.22	2555.59	-0.69	2746.96	2313.11	-15.79
Cetirizina	2396.04	3252.88	35.76*	18150.05	19083.13	5.14

*p<0.05. %Dif: [(Parámetro Mujeres/Parámetro Hombres)*100]-100

Tabla 4b. Parámetros farmacocinéticos (media) en hombres y mujeres (continuación)

GRUPO TERAPÉUTICO (ATC)	Cmax			Cmaxdp		
Fármaco						
M) SISTEMA LOCOMOTOR	Hombres	Mujeres	%Dif	Hombres	Mujeres	%Dif
Ibuprofeno	47.52	58.22	22.52*	5.86	5.56	-5.12
Alopurinol 100 mg	695.10	745.53	7.26	537.56	441.31	-17.90
Alopurinol 300 mg	1667.21	2215.94	32.91*	427.40	432.74	1.25
Risedronato	9702.52	10649.01	9.76	19077.42	16078.15	-15.72
N) SISTEMA NERVIOSO	Hombres	Mujeres	%Dif	Hombres	Mujeres	%Dif
Sertralina	30.20	32.26	6.82	21.69	18.98	-12.49
Donepezilo	6722.05	7069.91	5.17	99309.61	84412.36	-15.00*
Quetiapina	61.23	65.96	7.72	142.58	204.11	43.15*
Citalopram	33.50	36.37	8.57	86.16	70.91	-17.70
Mirtazapina	83.42	79.70	-4.46	204.79	156.98	-23.35*
Olanzapina 1	8.52	9.72	14.08	119.13	103.30	-13.29
Olanzapina 2	9190.46	10798.43	17.50	140904.50	126293.66	-10.37
Olanzapina bucodispersable	131250.16	117140.38	-10.75	8579.40	9565.75	11.50
Risperidona	5.34	7.74	44.94	385.00	439.39	14.13
Metamizol	7.33	9.21	25.65*	0.98	0.94	-4.08
R) SISTEMA RESPIRATORIO	Hombres	Mujeres	%Dif	Hombres	Mujeres	%Dif
Pseudoefedrina	253.04	288.60	14.05	303.87	298.70	-1.70
Ambroxol	241.25	247.51	2.59	573.07	470.60	-17.88*
Montelukast	373.31	399.55	7.03	57,38*10 ⁻⁶	77,62*10 ⁻⁶	35,27*
Cetirizina	347.79	433.21	24.56*	2611.02	2568.20	-1.64

*p<0.05. %Dif: [(Parámetro Mujeres/Parámetro Hombres)*100]-100

RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE BIOEQUIVALENCIA

Cuando estudiamos los resultados obtenidos de los análisis de bioequivalencia con el modelo estándar exigido por la Autoridades Reguladoras para aprobar la comercialización de un genérico respecto al modelo del ANOVA en el que se introduce el sexo como factor (**Tabla 5**), observamos que prácticamente no aparecen diferencias en cuanto a los ratios, aunque las diferencias en los intervalos de confianza al 90% presentan mayores diferencias cuando empleamos uno u otro modelo (**Tabla 6**), aunque estas diferencias son pequeñas (**Tabla S2**).

Si hacemos recuento de los estudios que salen bioequivalentes según el modelo de la EMA para comercializar los fármacos genéricos tenemos un total de 35 estudios que cumplen los criterios de bioequivalencia. En todos los casos cuando realizamos el análisis incluyendo el factor sexo en el modelo del ANOVA los estudios también cumplen los criterios establecidos por las Autoridades Reguladoras.

Por otra parte, si lo que hacemos es estratificar por sexos, tenemos que en el grupo de los hombres 25 estudios cumplen con los criterios de bioequivalencia y en el grupo de las mujeres 22 de los estudios también cumplen con estos criterios.

Tabla 5. Ratios del análisis de bioequivalencia modelo EMA *versus* modelo Chen et al.

GRUPO TERAPÉUTICO (ATC)	AUC			Cmax		
Fármaco						
A) SISTEMA DIGESTIVO Y METABOLISMO	EMA	*Sex	EMA - *Sex	EMA	*Sex	EMA - *Sex
Pantoprazol (ayunas)	95.30	95.30	0.00	97.30	97.30	0.00
Pantoprazol 1 (comida)	86.91	81.21	5.70	73.91	66.99	6.92
Pantoprazol 2 (comida)	90.10	90.10	0.00	86.53	86.46	0.07
Rabeprazol (ayunas)	99.46	99.60	-0.14	88.71	88.77	-0.06
Rabeprazol (comida)	96.23	95.94	0.29	83.55	83.55	0.00
Omeprazol (ayunas)	93.18	93.22	-0.04	89.06	89.41	-0.35
Omeprazol (comida)	93.91	ND	ND*	93.62	ND	ND*
Pioglitazona	100.40	100.52	-0.12	121.07	121.26	-0.19
OH-Pioglitazona	106.24	106.39	-0.15	111.76	111.99	-0.23
Cinitaprida	97.78	97.66	0.12	98.50	98.59	-0.09
B) SANGRE Y FLUIDOS CORPORALES	EMA	*Sex	EMA - *Sex	EMA	*Sex	EMA - *Sex
Atorvastatina 1 (40 mg)	99.11	99.11	0.00	90.91	90.91	0.00
Atorvastatina 2 (80 mg)	122.71	122.71	0.00	117.73	117.73	0.00
Atorvastatina 3 (80 mg)	104.37	104.37	0.00	101.13	101.13	0.00
Atorvastatina 4 (80 mg)	104.37	104.37	0.00	101.13	101.13	0.00
Orto-hidroxi-atorvastatina 2 (80 mg)	123.79	123.79	0.00	123.81	123.81	0.00
Orto-hidroxi-atorvastatina 3 (80 mg)	98.24	98.24	0.00	97.05	97.05	0.00
Orto-hidroxi-atorvastatina 4 (80 mg)	98.24	98.24	0.00	97.05	97.05	0.00
C) SISTEMA CARDIOVASCULAR	EMA	*Sex	EMA - *Sex	EMA	*Sex	EMA - *Sex
Digoxina	91.06	91.06	0.00	108.62	108.62	0.00
Flunarizina	127.59	127.59	0.00	141.41	141.41	0.00
S-Lercanidipino	76.82	76.82	0.00	85.17	85.17	0.00
R-Lercanidipino	76.89	76.89	0.00	82.65	82.65	0.00
Amlodipino 1	104.09	104.09	0.00	105.65	105.65	0.00
Amlodipino 2	104.63	104.63	0.00	100.33	100.33	0.00
Torasemida	97.02	97.02	0.00	104.53	104.53	0.00
Candesartan	104.11	103.99	0.12	116.92	116.75	0.17
Losartan	99.79	99.79	0.00	107.55	107.55	0.00
E3174 (metabolito del losartán)	104.50	104.48	0.02	109.11	108.86	0.25
Telmisartan	105.98	106.10	-0.12	97.64	98.26	-0.62
Valsartán 1 (160 mg)	100.21	100.36	-0.15	110.57	110.67	-0.10
Valsartán 2 (160 mg)	105.86	105.86	0.00	110.26	110.26	0.00
Valsartán 3 (320 mg)	104.67	105.10	-0.43	104.10	104.62	-0.52
Hidroclorotiazida 25 mg	103.27	103.27	0.00	108.09	108.09	0.00

*En el estudio de omeprazol en presencia de comida no fue posible llevar a cabo el análisis ANOVA para evaluar el efecto del sexo puesto que al ser aplicado el programa no era capaz de analizar todos los datos correctamente.

Tabla 5. Ratios del análisis de bioequivalencia modelo EMA *versus* modelo Chen et al.

GRUPO TERAPÉUTICO (ATC)	AUC			Cmax		
Fármaco						
M) SISTEMA LOCOMOTOR	EMA	*Sex	EMA - *Sex	EMA	*Sex	EMA - *Sex
Ibuprofeno	103.62	103.62	0.00	105.99	105.99	0.00
Alopurinol 100 mg	90.85	90.85	0.00	81.02	81.02	0.00
Alopurinol 300 mg	105.90	105.90	0.00	105.14	105.14	0.00
Risedronato	98.68	ND	ND*	99.86	ND	ND*
N) SISTEMA NERVIOSO	EMA	*Sex	EMA - *Sex	EMA	*Sex	EMA - *Sex
Sertralina	105.11	105.11	0.00	107.10	107.10	0.00
Donepezilo	96.62	96.57	0.05	95.79	95.76	0.03
Quetiapina	97.78	97.78	0.00	103.32	103.32	0.00
Citalopram	97.90	98.11	-0.21	102.18	102.45	-0.27
Mirtazapina	103.92	104.09	-0.17	101.75	101.90	-0.15
Olanzapina 1	102.62	102.57	0.05	101.01	101.11	-0.10
Olanzapina 2	100.54	ND	ND	106.83	ND	ND
Olanzapina bucodispersable	98.85	98.85	0.00	97.29	97.29	0.00
Risperidona	91.51	91.51	0.00	90.65	90.65	0.00
Metamizol	95.91	95.91	0.00	98.33	98.33	0.00
R) SISTEMA RESPIRATORIO	EMA	*Sex	EMA - *Sex	EMA	*Sex	EMA - *Sex
Pseudoefedrina	101.36	101.36	0.00	102.83	102.83	0.00
Ambroxol	98.46	98.46	0.00	98.84	98.84	0.00
Montelukast	97.73	97.73	0.00	96.34	96.34	0.00
Cetirizina	98.85	98.85	0.00	105.74	105.74	0.00

*En el estudio de risedronato se incluyeron a 60 voluntarios y se sobrepasaba el número de datos capaz de gestionar el programa WinNonLin 2.0 para realizar el análisis del sexo.

Tabla 6. Bioequivalencia: EMA vs Modelo sexo vs Hombres vs Mujeres.

FÁRMACOS	EMA (90% IC)		SEXO (90% IC)		HOMBRES (90% IC)		MUJERES (90% IC)	
	Ln AUC	Ln Cmax	Ln AUC	Ln Cmax	Ln AUC	Ln Cmax	Ln AUC	Ln Cmax
Pantoprazol (ayunas)	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI
Pantoprazol 1 (comida)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Pantoprazol 2 (comida)	SI	NO	SI	NO	SI	SI	SI	NO
Rabeprazol (ayunas)	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO
Rabeprazol (comida)	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO
Omeprazol (ayunas)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
Omeprazol (comida)	SI	SI	---	---	SI	SI	SI	SI
Pioglitazona	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
OH-Pioglitazona	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
Cinitaprida	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Atorvastatina 1 (40 mg)	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO
Atorvastatina 2 (80 mg)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Atorvastatina 3 (80 mg)	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO
Atorvastatina 4 (80 mg)	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI
Orto-OH-atorvastatina 2 (80 mg)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Orto-OH-atorvastatina 3 (80 mg)	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO
Orto-OH-atorvastatina 4 (80 mg)	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO
Digoxina	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO
Flunarizina	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
S-Lercanidipino	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
R-Lercanidipino	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Amlodipino 1	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Amlodipino 2	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Torasemida	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Candesartan	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Losartan	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO
E3174 (metabolito del losartán)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Telmisartan	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Valsartán 1 (160 mg)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
Valsartán 2 (160 mg)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
Valsartán 3 (320 mg)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI
Hidroclorotiazida 25 mg	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
Ibuprofeno	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Alopurinol 100 mg	SI	NO	SI	NO	SI	NO	NO	NO
Alopurinol 300 mg	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO
Risedronato	SI	SI	---	---	SI	NO	NO	SI

Tabla 6. Bioequivalencia: EMA vs Modelo sexo vs Hombres vs Mujeres (continuación).

FÁRMACOS	EMA (90% IC)		SEXO (90% IC)		HOMBRES (90% IC)		MUJERES (90% IC)	
	Ln AUC	Ln Cmax	Ln AUC	Ln Cmax	Ln AUC	Ln Cmax	Ln AUC	Ln Cmax
Sertralina	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
Donepezilo	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Quetiapina	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI
Citalopram	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Mirtazapina	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Olanzapina 1	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Olanzapina 2	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Olanzapina bucodispersable	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Risperidona	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI
Metamizol	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Pseudoefedrina	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Ambroxol	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Montelukast	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Cetirizina	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
TOTAL BIOEQUIVALENTES	44	35	42	35	42	25	33	22

En la **Tabla 7** se muestran los ratios de test y referencia para AUC y Cmax en hombres y mujeres, así como la diferencia del porcentaje entre ambos sexos. Un total de 5 datos presentaban una diferencia entre ambos ratios (hombres *versus* mujeres) mayor del 20%, y de estos 4 correspondían a Cmax y exclusivamente 1 al AUC. Considerando unas diferencias mayores del 20% con posible relevancia clínica en algunos casos, nos encontramos que de los estudios analizados para Cmax los cuatro fármacos que presentan mayores diferencias son pantoprazol (comida) (44,04%), omeprazol (ayunas) (24,79%), losartán (20,37%) y alopurinol 300 mg (-33,19%). Y en el caso del AUC corresponde a uno de los dos estudios de pantoprazol en presencia de comida (34,90%). En todos los casos menos en uno el ratio se alejaba más del 100% en mujeres. Por lo tanto, en el 10% de los estudios (4 de 40) la demostración de bioequivalencia sería más difícil en mujeres.

Tabla 7. Ratios Test/Referencia en hombres *versus* mujeres

GRUPO TERAPÉUTICO (ATC)	AUC			Cmax		
Fármaco						
A) SISTEMA DIGESTIVO Y METABOLISMO	Hombres	Mujeres	Hombres-Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres-Mujeres
Pantoprazol (ayunas)	90.79	99.07	-8.28	90.64	103.35	-12.71
Pantoprazol 1 (comida)	101.47	66.57	34.90*	94.24	50.20	44.04*
Pantoprazol 2 (comida)	90.10	90.40	-0.30	89.26	83.52	5.74
Rabeprazol (ayunas)	94.45	105.92	-11.47	87.79	92.79	-5.00
Rabeprazol (comida)	98.58	93.88	4.70	84.18	84.62	-0.44
Omeprazol (ayunas)	94.59	91.87	2.72	102.66	77.87	24.79*
Omeprazol (comida)	96.83	90.45	6.38	99.47	86.53	12.94
Pioglitazona	96.52	105.66	-9.14	114.35	128.88	-14.53
OH-Pioglitazona	100.81	111.92	-11.11	102.85	120.78	-17.93
Cinitaprida	95.26	99.69	-4.43	100.17	96.88	3.29
B) SANGRE Y FLUIDOS CORPORALES	Hombres	Mujeres	Hombres-Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres-Mujeres
Atorvastatina 1 (40 mg)	100.47	97.59	2.88	100.37	87.52	12.85
Atorvastatina 2 (80 mg)	128.99	118.67	10.32	113.10	122.47	-9.37
Atorvastatina 3 (80 mg)	110.68	100.09	10.59	100.48	102.30	-1.82
Atorvastatina 4 (80 mg)	110.68	100.09	10.59	100.48	102.30	-1.82
Orto-hidroxi-atorvastatina 2 (80 mg)	130.46	118.35	12.11	123.62	124.31	-0.69
Orto-hidroxi-atorvastatina 3 (80 mg)	97.89	100.37	-2.48	96.48	99.32	-2.84
Orto-hidroxi-atorvastatina 4 (80 mg)	97.89	100.37	-2.48	96.48	99.32	-2.84
C) SISTEMA CARDIOVASCULAR	Hombres	Mujeres	Hombres-Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres-Mujeres
Digoxina	95.67	86.13	9.54	101.13	114.07	-12.94
Flunarizina	128.80	127.96	0.84	142.11	139.19	2.92
S-Lercanidipino	68.42	85.05	-16.63	73.97	93.16	-19.19
R-Lercanidipino	69.36	85.31	-15.95	73.63	88.01	-14.38
Amlodipino 1	104.91	104.12	0.79	104.70	106.55	-1.85
Amlodipino 2	104.23	105.03	-0.80	99.37	101.29	-1.92
Torasemida	97.35	96.54	0.81	110.61	99.08	11.53
Candesartan	105.32	101.01	4.31	120.47	114.48	5.99
Losartan	100.21	98.62	1.59	113.09	92.72	20.37*
E3174 (metabolito del losartán)	101.88	103.33	-1.45	101.65	113.61	-11.96
Telmisartan	107.65	104.81	2.84	105.47	90.65	14.82
Valsartán 1 (160 mg)	95.49	105.49	-10.00	107.26	114.44	-7.18
Valsartán 2 (160 mg)	99.83	112.80	-12.97	102.64	119.10	-16.46
Valsartán 3 (320 mg)	99.87	111.72	-11.85	97.52	111.31	-13.79
Hidroclorotiazida 25 mg	102.02	104.81	-2.79	102.13	115.22	-13.09

*Diferencia entre hombres y mujeres > 20%

Tabla 7. Ratios Test/Referencia en hombres *versus* mujeres

GRUPO TERAPÉUTICO (ATC) Fármaco	AUC			Cmax		
M) SISTEMA LOCOMOTOR	Hombres	Mujeres	Hombres-Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres-Mujeres
Ibuprofeno	105.85	101.44	4.41	111.62	100.65	10.97
Alopurinol 100 mg	91.25	89.86	1.39	79.51	82.30	-2.79
Alopurinol 300 mg	100.13	113.18	-13.05	90.45	123.64	-33.19*
Risedronato	102.82	95.60	7.22	108.69	92.06	16.63
N) SISTEMA NERVIOSO	Hombres	Mujeres	Hombres-Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres-Mujeres
Sertralina	105.73	104.48	1.25	100.19	114.49	-14.30
Donepezilo	95.78	97.37	-1.59	95.25	96.28	-1.03
Quetiapina	91.86	105.69	-13.83	106.04	99.88	6.16
Citalopram	93.55	103.01	-9.46	96.53	108.63	-12.10
Mirtazapina	110.22	98.27	11.95	107.32	96.74	10.58
Olanzapina 1	103.87	101.11	2.76	97.67	107.80	-10.13
Olanzapina 2	101.17	100.62	0.55	105.32	108.58	-3.26
Olanzapina bucodispersable	99.02	99.25	-0.23	96.90	100.49	-3.59
Risperidona	85.54	99.45	-13.91	87.90	95.84	-7.94
Metamizol	98.45	97.05	1.40	98.52	100.11	-1.59
R) SISTEMA RESPIRATORIO	Hombres	Mujeres	Hombres-Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres-Mujeres
Pseudoefedrina	95.40	105.99	-10.59	110.84	93.80	17.04
Ambroxol	98.64	98.42	0.22	95.99	100.49	-4.50
Montelukast	95.83	99.57	-3.74	90.91	99.76	-8.85
Cetirizina	97.49	99.10	-1.61	100.12	108.62	-8.50

*Diferencia entre hombres y mujeres > 20%

En la **Tabla 8** aparecen los coeficientes de variabilidad intraindividual (%CVi) de hombres y mujeres para cada uno de los fármacos, los metabolitos o los enantiómeros de todos los principios activos incluidos en nuestro estudio. Además, hemos calculado el ratio de los coeficientes de variabilidad de mujeres respecto a los hombres (mujeres/hombres) y los hemos clasificado en tres grupos:

>1.10: Mayor variabilidad intraindividual en mujeres

0.9 – 1.10: Similar variabilidad intraindividual en ambos sexos

< 0.9: Menor variabilidad en el grupo de las mujeres

Teniendo en cuenta estos intervalos en 18 de los 50 datos para AUC el ratio era mayor a 1.1 (36%), y únicamente en dos casos esta diferencia superaba el 2 [pantoprazol en presencia de comida (2,59) y metamizol (2.48)]. En 19 de los 50 resultados el ratio era inferior a 0.9 (38%) y por último, en 13 casos se encontraba entre 0.9 y 1.1 (26%).

En el caso de los datos correspondientes al parámetro C_{max}, observamos que en 20 de los 50 datos analizados el ratio era superior a 1.1 (40%), siendo en tres casos superior a 2 [Pantoprazol comida (2.68), olanzapina comprimidos (2.11) y cetirizina (3.24)]. En 20 de los 50 resultados el ratio era inferior a 0.9 (40%) y por último, en 10 casos se encontraba entre 0.9 y 1.1 (20%).

Tabla 8. Variabilidad intrasujeto (%CVi) hombres *versus* mujeres

GRUPO TERAPÉUTICO (ATC)	LnAUC			LnCmax		
Fármaco	Hombres	Mujeres	CV _{muj} /CV _{hom}	Hombres	Mujeres	CV _{muj} /CV _{hom}
A) SISTEMA DIGESTIVO Y METABOLISMO						
Pantoprazol (ayunas)	15,86	12,86	0,81	20,41	22,78	1,12
Pantoprazol 1 (comida)	29,17	51,24	1,76	41,61	57,26	1,38
Pantoprazol 2 (comida)	14,55	37,71	2,59	14,84	39,79	2,68
Rabeprazol (ayunas)	13,77	12,79	0,93	19,51	26,58	1,36
Rabeprazol (comida)	16,17	12,36	0,76	33,98	26,25	0,77
Omeprazol (ayunas)	13,00	13,23	1,02	24,80	23,81	0,96
Omeprazol (comida)	20,30	20,62	1,02	28,05	43,35	1,55
Pioglitazona	28,41	26,22	0,92	26,56	29,22	1,10
OH-Pioglitazona	17,75	15,53	0,87	19,95	27,05	1,36
Cinitaprida	20,10	20,23	1,01	26,35	23,31	0,88
B) SANGRE Y FLUIDOS CORPORALES						
Atorvastatina 1 (40 mg)	16,13	18,47	1,15	29,81	37,75	1,27
Atorvastatina 2 (80 mg)	22,17	22,14	1,00	25,23	39,56	1,57
Atorvastatina 3 (80 mg)	26,48	23,01	0,87	38,03	39,54	1,04
Atorvastatina 4 (80 mg)	19,28	24,16	1,25	42,06	46,88	1,11
Orto-hidroxi-atorvastatina 2 (80 mg)	22,17	22,14	1,00	36,89	40,19	1,09
Orto-hidroxi-atorvastatina 3 (80 mg)	30,81	20,93	0,68	55,09	36,23	0,66
Orto-hidroxi-atorvastatina 4 (80 mg)	19,48	20,64	1,06	36,05	44,91	1,25
C) SISTEMA CARDIOVASCULAR						
Digoxina	12,65	28,62	2,26	19,82	20,67	1,04
Flunarizina	28,98	22,14	0,76	29,79	23,34	0,78
S-Lercanidipino	54,79	39,57	0,72	62,83	26,40	0,42
R-Lercanidipino	53,33	40,55	0,76	60,61	31,57	0,52
Amlodipino 1	10,96	7,06	0,64	15,91	12,45	0,78
Amlodipino 2	9,56	4,96	0,52	8,81	6,17	0,70
Torasemida	6,92	5,39	0,78	19,47	8,00	0,41
Candesartan	16,83	10,92	0,65	21,73	17,49	0,80
Losartan	22,69	17,72	0,78	51,01	53,66	1,05
E3174 (metabolito del losartán)	11,08	8,30	0,75	19,13	14,14	0,74
Telmisartan	20,70	17,32	0,84	53,08	40,75	0,77
Valsartán 1 (160 mg)	37,54	33,79	0,90	44,70	45,57	1,02
Valsartán 2 (160 mg)	22,91	38,24	1,67	23,89	47,56	1,99
Valsartán 3 (320 mg)	38,02	24,58	0,65	37,97	31,95	0,84
Hidroclorotiazida 25 mg	14,73	20,60	1,40	18,38	27,13	1,48

Tabla 8. Variabilidad intrasujeto (%CVi) hombres *versus* mujeres (continuación)

M) SISTEMA LOCOMOTOR	Hombres	Mujeres	CV _{muj} /CV _{hom}	Hombres	Mujeres	CV _{muj} /CV _{hom}
Ibuprofeno	8,19	8,18	1,00	16,07	10,00	0,62
Alopurinol 100 mg	13,73	21,06	1,53	36,33	38,88	1,07
Alopurinol 300 mg	9,87	19,12	1,94	22,75	38,07	1,67
Risedronato	63,87	64,41	1,01	55,83	65,17	1,17
N) SISTEMA NERVIOSO	Hombres	Mujeres	CV _{muj} /CV _{hom}	Hombres	Mujeres	CV _{muj} /CV _{hom}
Sertralina	10,96	7,06	0,64	15,91	12,45	0,78
Donepezilo	7,85	7,56	0,96	14,68	15,54	1,06
Quetiapina	18,56	29,34	1,58	35,24	43,85	1,24
Citalopram	8,79	5,57	0,63	7,29	12,79	1,75
Mirtazapina	10,01	11,86	1,18	24,25	17,67	0,73
Olanzapina 1	11,54	14,14	1,23	15,63	15,98	1,02
Olanzapina 2	11,34	16,53	1,46	9,51	20,04	2,11
Olanzapina bucodispersable	7,86	11,47	1,46	10,82	12,65	1,17
Risperidona	24,57	31,63	1,29	31,50	26,58	0,84
Metamizol	20,35	18,86	0,93	8,73	5,63	0,64
R) SISTEMA RESPIRATORIO	Hombres	Mujeres	CV _{muj} /CV _{hom}	Hombres	Mujeres	CV _{muj} /CV _{hom}
Pseudoefedrina	9,49	11,36	1,20	26,82	15,76	0,59
Ambroxol	5,08	7,75	1,53	11,74	8,28	0,71
Montelukast	15,86	12,86	0,81	20,41	22,78	1,12
Cetirizina	13,47	19,70	1,46	7,00	22,69	3,24

Además de la tabla 8 con todos los datos, hemos querido representar estas diferencias para cada uno de los grupos terapéuticos en unas figuras con los datos de CVi en hombres apareados con el CVi en mujeres para cada uno de los principios activos (**Figuras 8-13**).

Cuando analizamos en qué fármacos la variabilidad intraindividual es menor en mujeres, podemos observar que dentro del grupo del sistema cardiovascular en todos los casos, excepto para digoxina, valsartan 160 mg y digoxina, el cociente entre CVi mujeres/CVi hombres para AUC y Cmax es menor al valor de corte 0.9 que habíamos definido anteriormente como menor variabilidad en mujeres. Además, este cociente es también menor a 0.9 y por tanto la variabilidad en mujeres menor para pantoprazol ayunas, el metabolito de pioglitazona, un estudio de atorvastatina, citalopram y montelukast para el parámetro AUC y, ocurriendo lo mismo para cinitaprida, ibuprofeno, mirtazapina, risperidona, metamizol, pseudoefedrina y ambroxol en el caso del parámetro Cmax.

Por el contrario, la variabilidad es mayor en mujeres y por tanto el valor del cociente fijado previamente era mayor a 1.1 en pantoprazol comida, dos estudios de atorvastatina, hidroclorotiazida, alopurinol 300 mg, quetiapina, olanzapina y cetirizina para los parámetros AUC y Cmax. Además, este cociente es también mayor a 1.1 y por tanto la variabilidad en mujeres mayor para digoxina, un estudio de valsartan 160 mg, mirtazapina, risperidona, pseudoefedrina y ambroxol para el parámetro AUC y, ocurriendo lo mismo para pantoprazol ayunas, rabeprazol ayunas, omeprazol comida, metabolito de pioglitazona, un caso del metabolito de atorvastatina, un estudio de valsartan 160 mg, risedronato, citalopram y montelukast con el parámetro Cmax.

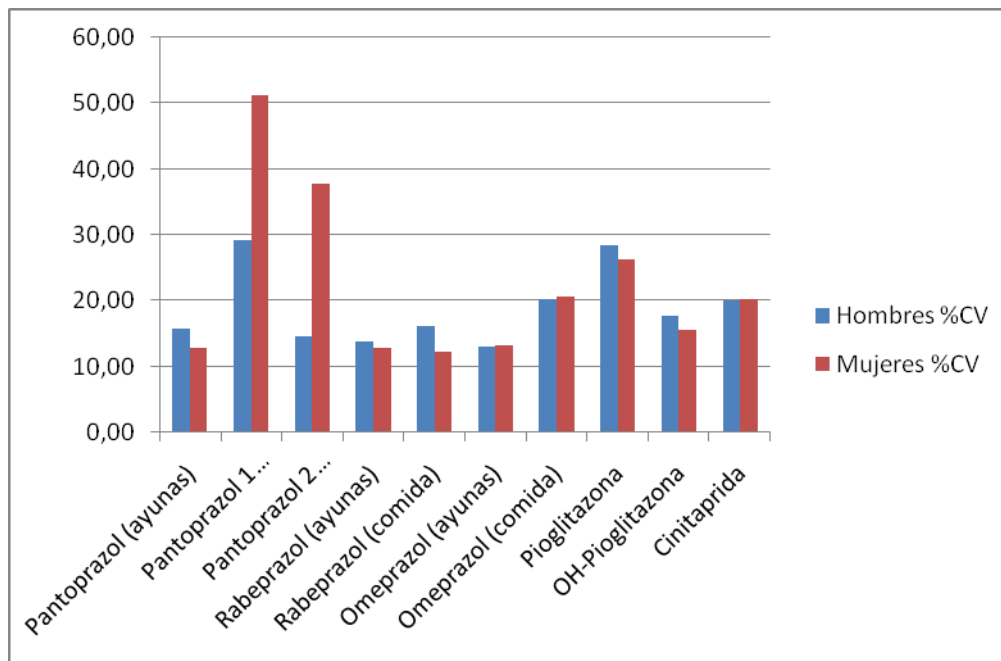
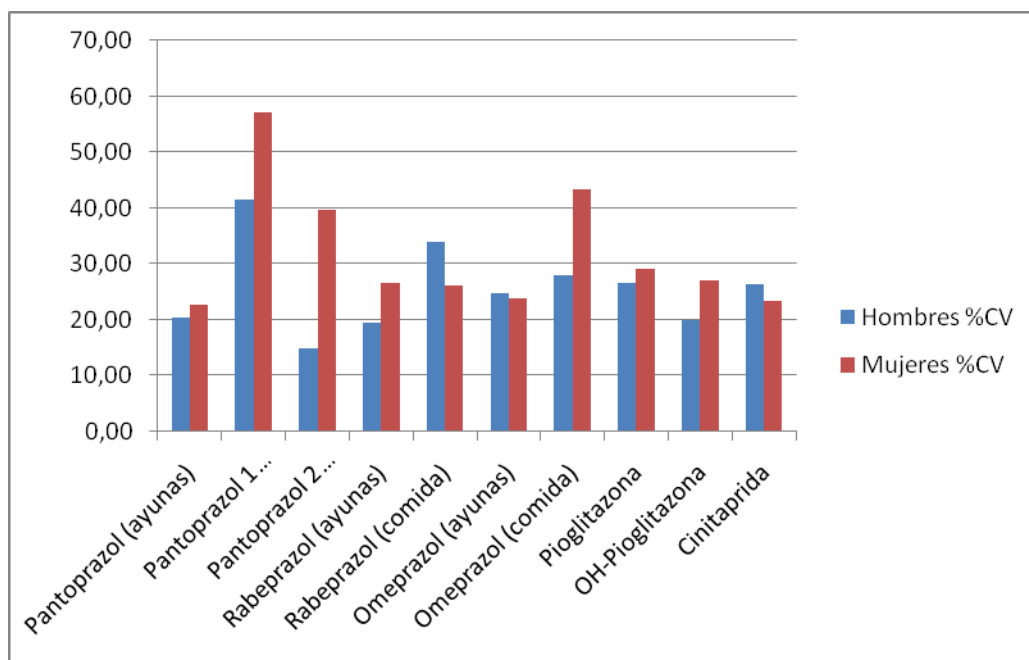
Figura 8. CV(%) del grupo del Sistema Digestivo y Metabolismo (ATC)CV(%) hombres *versus* mujeres para el parámetro cinético AUCCV(%) hombres *versus* mujeres para el parámetro cinético Cmax

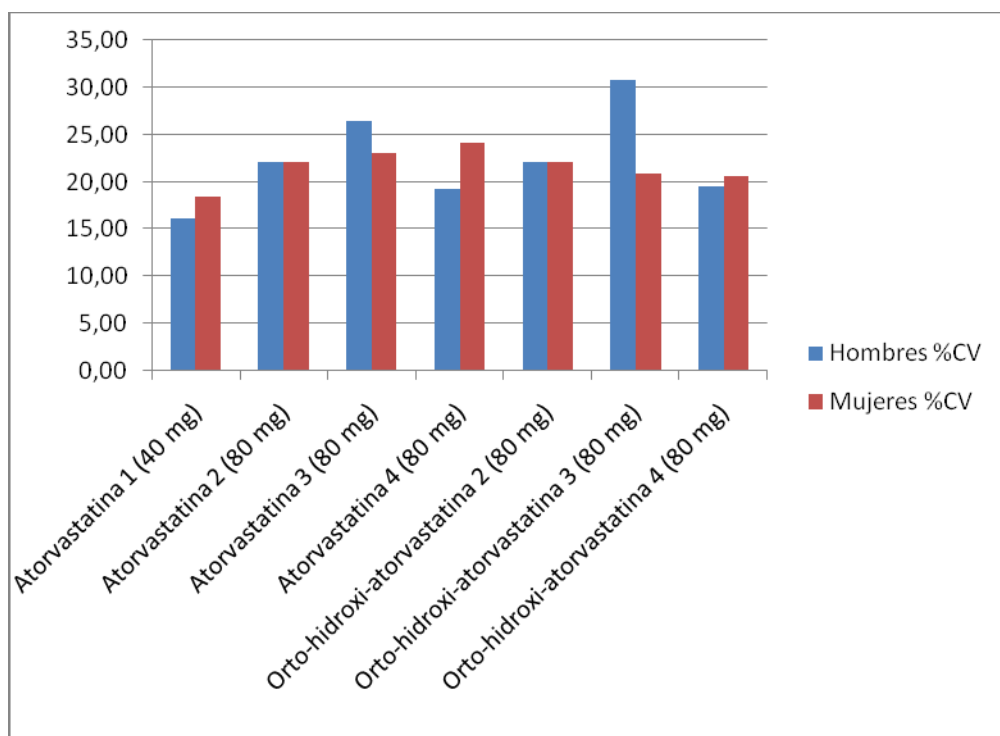
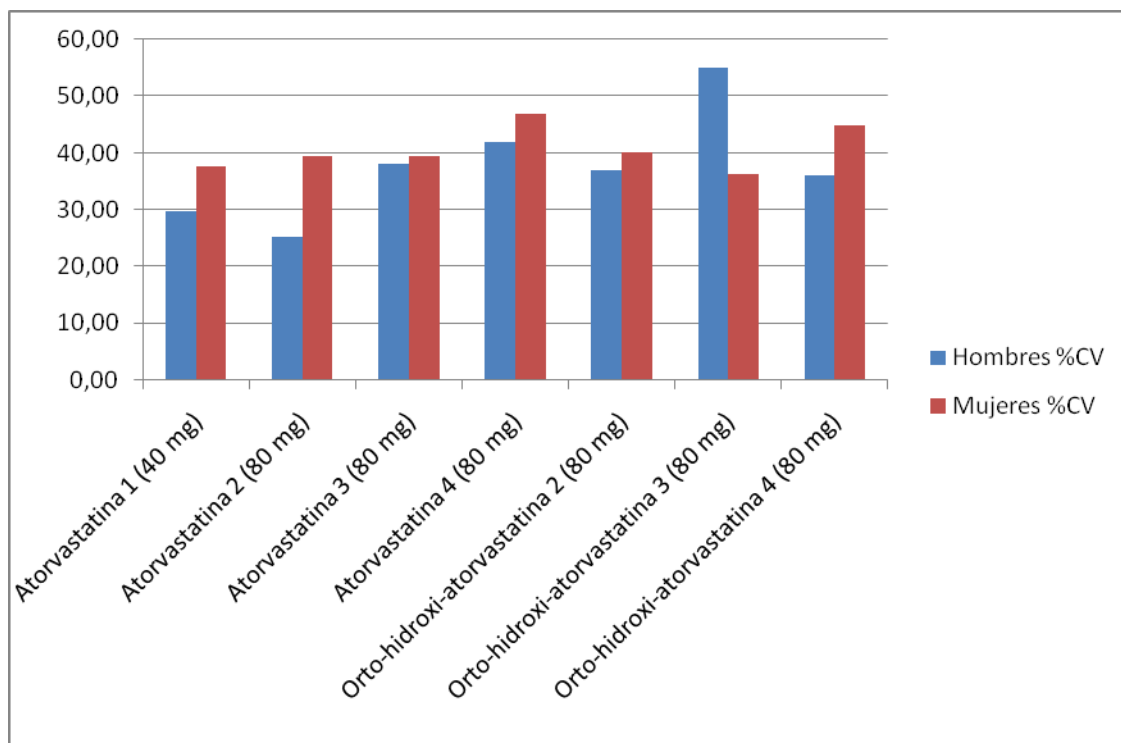
Figura 9. CV(%) del grupo de Sangre y Fluidos Corporales(ATC)CV(%) hombres *versus* mujeres para el parámetro cinético AUCCV(%) hombres *versus* mujeres para el parámetro cinético Cmax

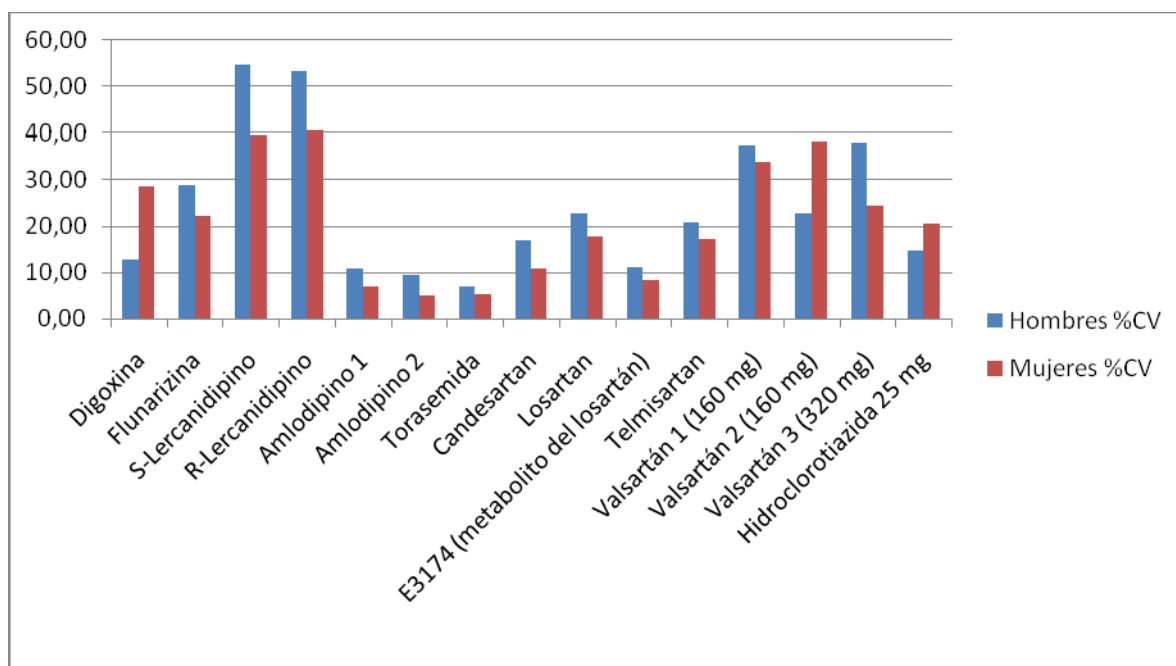
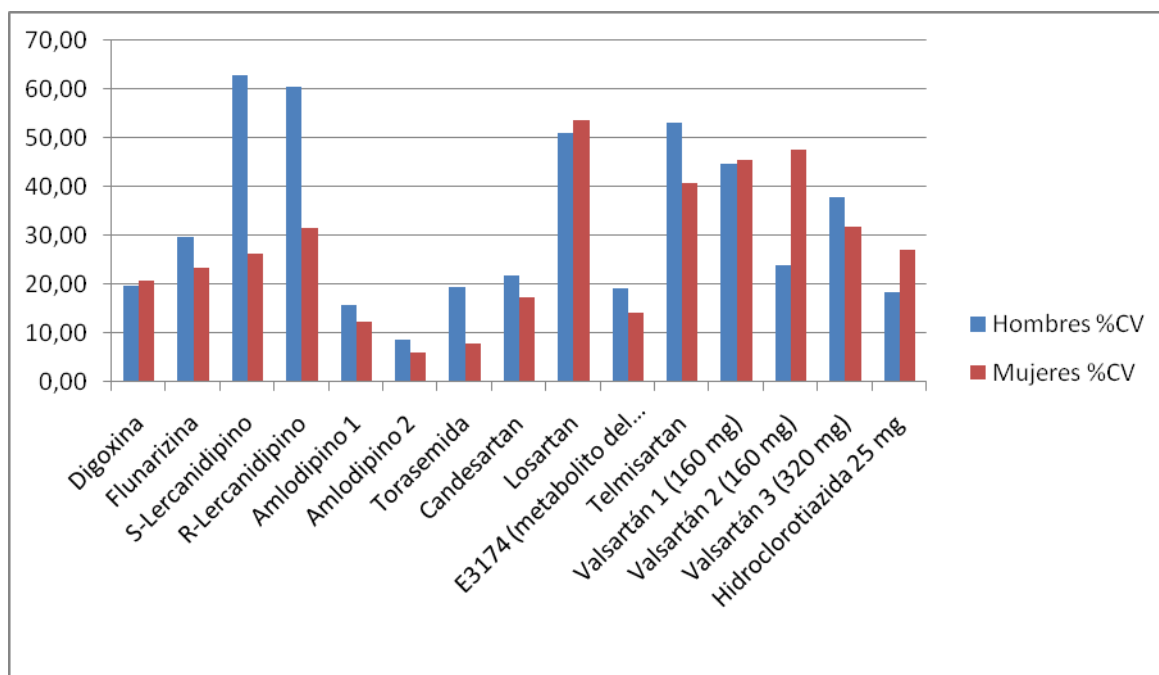
Figura 10. CV(%) del grupo del Sistema Cardiovascular (ATC)CV(%) hombres *versus* mujeres para el parámetro cinético AUCCV(%) hombres *versus* mujeres para el parámetro cinético Cmax

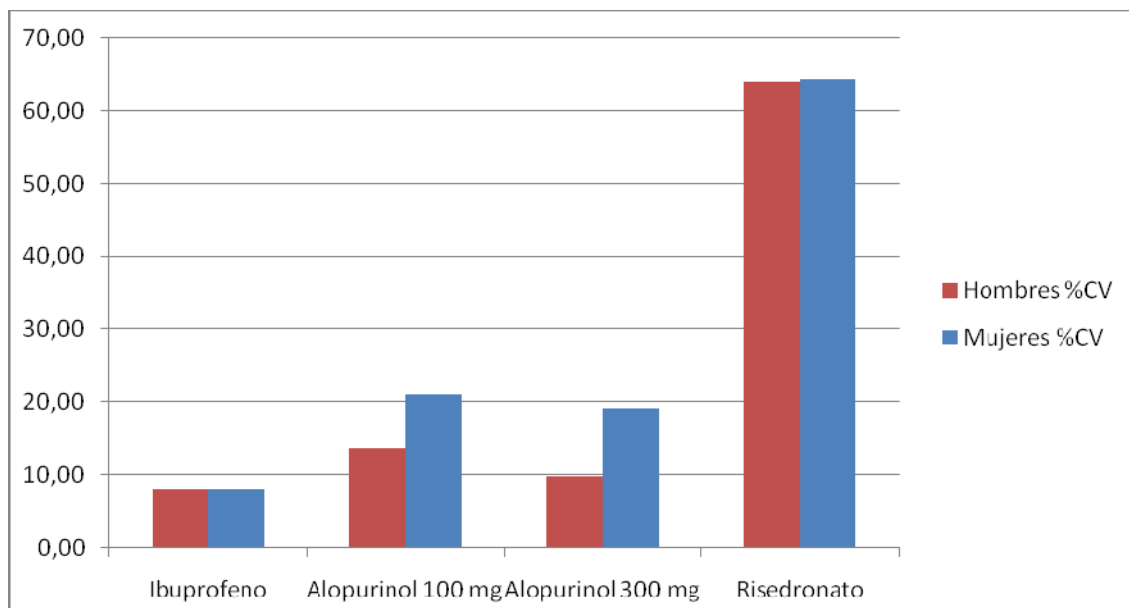
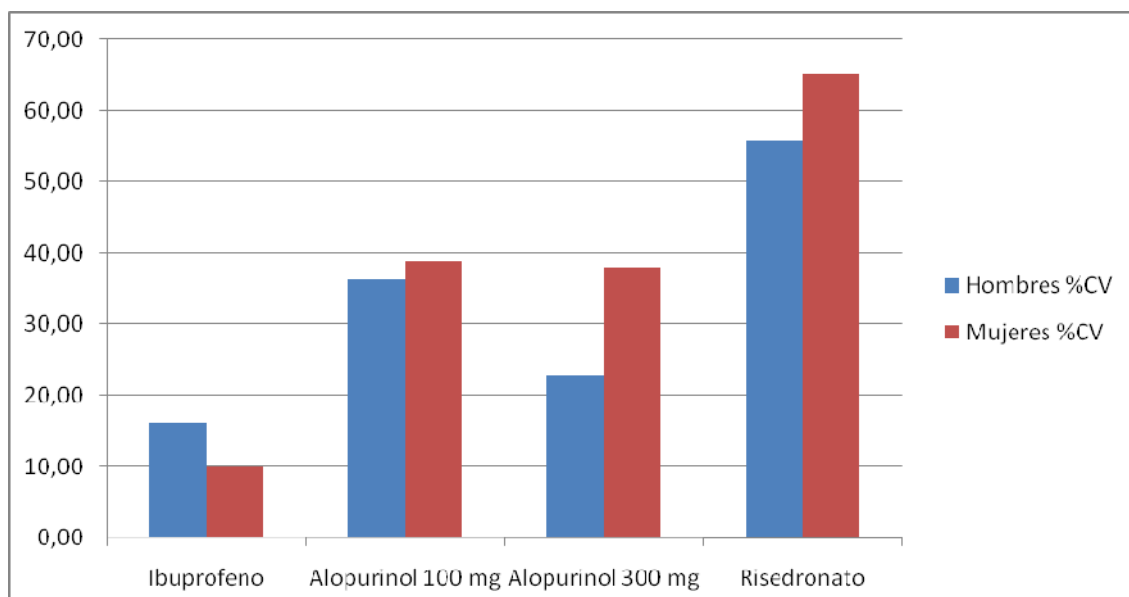
Figura 11. CV(%) del grupo del Sistema Locomotor (ATC)CV(%) hombres *versus* mujeres para el parámetro cinético AUCCV(%) hombres *versus* mujeres para el parámetro cinético Cmax

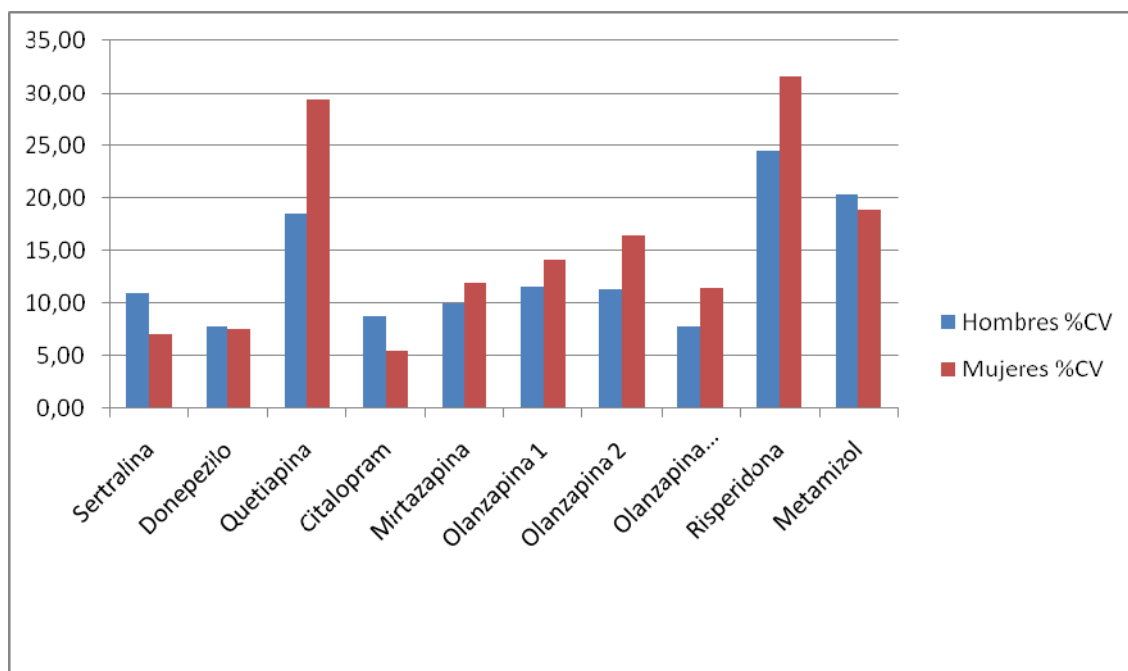
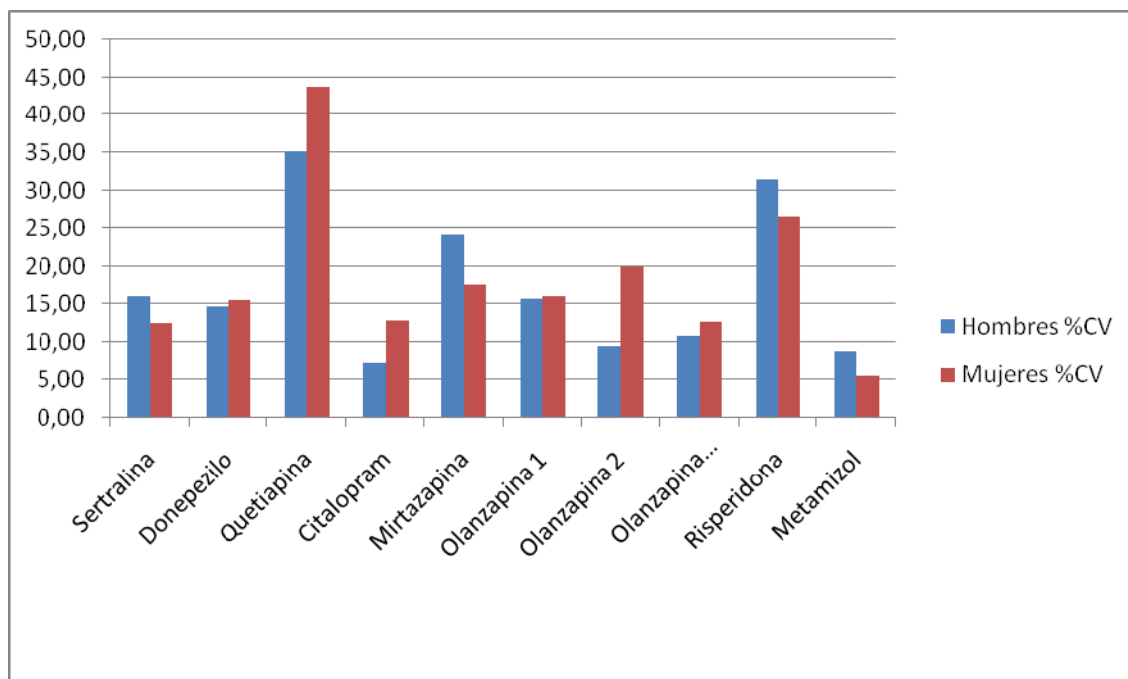
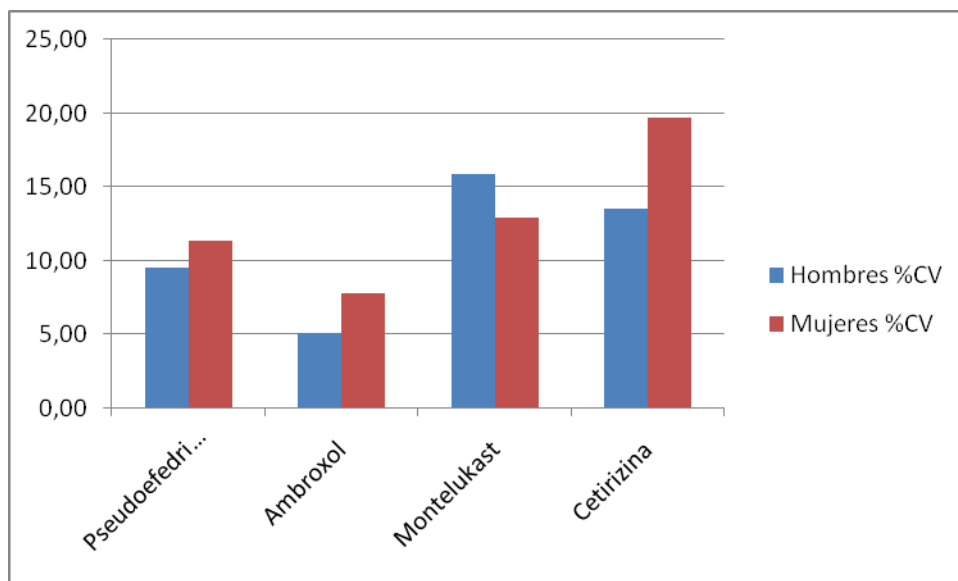
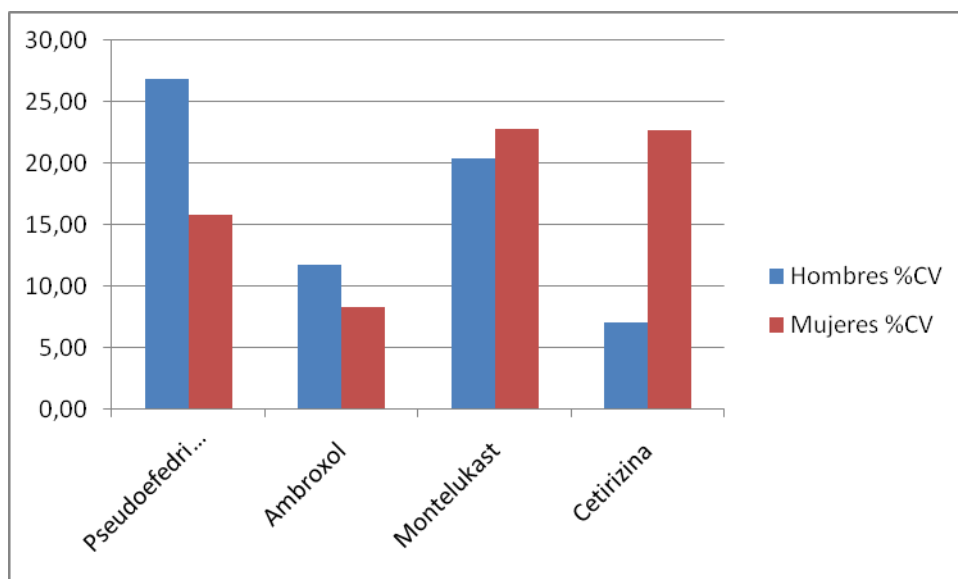
Figura 12. CV(%) del grupo del Sistema Nervioso (ATC)CV(%) hombres *versus* mujeres para el parámetro cinético AUCCV(%) hombres *versus* mujeres para el parámetro cinético Cmax

Figura 13. CV(%) del grupo del Sistema Respiratorio (ATC)CV(%) hombres *versus* mujeres para el parámetro cinético AUCCV(%) hombres *versus* mujeres para el parámetro cinético Cmax

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

De los 40 ensayos clínicos analizados y un total de 1492 voluntarios participantes, 961 (64%) presentaron al menos un AA. En total se registraron 2359 AA, lo que nos da una media de casi 1,5 AA por sujeto (rango: 0 - 19). De todos los AA, 1655 (70%) fueron de intensidad leve, 677 (29%) moderada y 27 (1%) intensa, y solamente 872 (37%) requirieron tratamiento sintomático (**Tabla 8**).

Del total de AA, 938 (40%) presentaron una relación causal probable o posible con el tratamiento y se consideraron RA (**139**). Y de la misma manera que en el caso anterior, de los 1492 voluntarios participantes 961 (64.4%) presentaron al menos una RA lo que nos indica que se presenta una media de aproximadamente 1.5 RA por cada sujeto (rango: 0 - 11). Dentro de las 938 reacciones adversas, 686 (73.2%) se registraron como de intensidad leve, 244 (26.0%) moderada y 8 (0.8%) intensa, requiriendo 119 (12.7%) tratamiento sintomático (**Tabla 9**).

De todos los AA y RA no se ha descrito ninguna grave y de las 8 RA que fueron intensas, 1 casos fue síncope, 3 cefaleas, 2 hipotensión, 1 náuseas, y 1 dolor, pero ninguno de ellos condujo a la retirada del estudio de los sujetos que las presentaron. Los dos casos de retirada documentados ocurrieron en uno de los estudios de risperidona 1 mg y en el estudio de olanzapina 5 mg y fueron dos episodios de síncope de intensidad moderada que se resolvieron espontáneamente.

Si analizamos los datos estratificados por sexo, nos encontramos que en el grupo de las mujeres, de las 744 participantes en los ensayos analizados 528 (71%) presentaron AA, y en el grupo de los hombres 433 del total de 748 voluntarios presentaron AA (58%) ($p < 0.05$), siendo la dismenorrea o alteraciones del ciclo menstrual exclusivos del grupo

de las mujeres reportándose en 20% (178 de 879 AA). Además del total de 961 voluntarios que presentaron al menos un AA, 433 fueron varones (45%) y 528 mujeres (55%).

Sin embargo, si analizamos las reacciones adversas estratificadas por sexo, en el grupo de las mujeres, 240 de 744 (32.3%) presentan RA, y en los hombres 207 de 748 (27.7%), siendo la diferencia significativa ($p < 0.05$), por tanto esas diferencias encontradas en el total de AA probablemente no estén influidas por el comportamiento farmacocinético/farmacodinámico de los fármacos en ambos géneros, puesto que cuando analizamos los AA relacionados con la ingesta del medicamento estas diferencias disminuyen no siendo significativas.

Si analizamos la intensidad de los acontecimientos adversos en hombres y mujeres, vemos que en el grupo de las mujeres aparecen 963 de los 1655 acontecimientos adversos leves aparecen en mujeres (58.2%) frente a 692 en hombres (41.8%); 425 de los 677 AAs moderados aparecen en mujeres (62.8%) y 252 (37.2%) en hombres; y en el caso AAs intensos en las mujeres aparece en 22 de las 27 descritas en total (81.5%) y en solamente 5 casos en los hombres (18.5%).

Si pasamos a analizar las RAs nos encontramos que en el grupo de las RAs de intensidad leve encontramos 380 de 686 en mujeres (55.4%) y cuando vemos cuantos de éstos aparecen en hombres encontramos que son 306 de 686 (44.6%); 145 de las 244 RAs moderadas aparecen en mujeres (59.4%) y en hombres tenemos 99 del total de las RAs moderadas (40.6%); y de las intensas 6 de 8 son en mujeres (75%) y únicamente en 2 casos se reportan en hombres (25%).

Tabla 8. Recuento de Acontecimientos Adversos (Incidencia, Intensidad, Tratamientos).

PRINCIPIO ACTIVO (N)	Nº voluntarios con AA (%) (H:M)	Nº de AA	Intensidad			Tratamiento concomitante (%)
			Leve (%)	Moderado (%)	Intenso (%)	
ALOPURINOL 100/300 mg(24)	21 (87.5) (10:11)	69	59 (85.5)	10 (14.5)	0	25 (36.2)
AMBROXOL 30 mg (24)	16 (66.7) (7:9)	29	26 (89.7)	3 (10.3)	0	10 (34.5)
AMLODIPINO 10 mg (72)	60 (83.3) (28:32)	172	144 (83.7)	25 (16.3)	3	38 (22.1)
ATORVASTATINA 40 mg (36)	26 (72.2) (11:15)	51	37 (72.5)	14 (27.5)	0	27 (52.9)
ATORVASTATINA 80 mg (144)	81 (56.3) (35:46)	134	86 (64.2)	44 (32.8)	4 (3.0)	66 (49.3)
CANDESARTAN 32 mg (36)	14 (38.9) (8:6)	18	14 (77.8)	4 (22.2)	0	7 (38.9)
CETIRIZINA 10 mg (24)	12 (50) (4:8)	25	23 (92.0)	2 (8.0)	0	5 (20.0)
CINITAPRIDA 1 mg (36)	18 (50) (7:11)	28	19 (67.9)	9 (32.1)	0	14 (50.0)
CITALOPRAM 30 mg (24)	23 (95.8) (11:12)	120	107 (89.2)	13 (10.8)	0	13 (10.8)
DIGOXINA 0,25 mg (40)	26 (65) (12:14)	41	28 (68.3)	13 (31.7)	0	29 (70.7)
DONEPEZILO 5 mg (36)	34 (94.4) (16:18)	86	46 (53.5)	39 (45.3)	1 (1.2)	54 (62.8)
FLUNARIZINA 10 mg (30)	19 (63.3) (7:12)	48	24 (50)	23 (47.9)	1 (2.1)	32 (66.7)
IBUPROFENO 600 mg (24)	12 (50) (7:5)	25	23 (92.0)	2 (8.0)	0	5 (20.0)
LERCANIDIPINO 20 mg (36)	23 (63.9) (8:15)	46	28 (60.1)	17 (37.0)	1 (2.9)	22 (47.8)
LOSARTAN 50 mg (36)	21 (58.3) (11:10)	29	15 (51.7)	11 (37.9)	3 (10.4)	16 (55.2)
METAMIZOL 500 mg (24)	8 (33.3) (3:5)	10	6 (60.0)	4 (40.0)	0	8 (80.0)
MIRTAZAPINA 30 mg (36)	36 (100) (18:18)	164	89 (54.3)	75 (45.7)	0	21 (12.8)
MONTELUKAST 10 mg (36)	22 (61.1) (10:12)	32	24 (75.0)	8 (25.0)	0	14 (43.8)
OLANZAPINA 5 mg (96)	66 (68.8) (34:32)	300	155 (51.7)	142 (47.3)	3 (1)	86 (28.7)
OMEPRAZOL 40 mg (36)	32 (88.9) (15:17)	80	70 (87.5)	10 (12.5)	0	45 (56.3)
PANTOPRAZOL 40 mg (120)	85 (70.8) (32:53)	135	98 (72.6)	34 (25.2)	3 (2.2)	71 (52.6)
PIOGLITAZONA 30 mg (36)	17 (47.2) (6:11)	24	21 (87.5)	3 (12.5)	0	13 (54.2)
PSEUDOEFEDRINA 60 mg (24)	16 (26.7) (7:9)	36	24 (66.7)	12 (33.3)	0	18 (50.0)
QUETIAPINA 25 mg (36)	33 (91.7) (16:17)	94	73 (77.7)	20 (21.3)	1 (1)	17 (18.0)
RABEPRAZOL 20 mg (72)	30 (41.7) (15:15)	42	30 (71.4)	12 (28.6)	0	24 (57.1)
RISEDRONATO 35 mg (60)	52 (86.7) (26:26)	149	75 (50.3)	69 (46.3)	5 (3.4)	77 (51.7)
RISPERIDONA 1 mg (36)	29 (80.6) (11:18)	89	77 (86.5)	12 (13.5)	0	28 (31.5)
SERTRALINA 100 mg (24)	23 (95.8) (11:12)	100	95 (95.0)	5 (5.0)	0	5 (5.0)
TELMISARTAN (36)	15 (41.7) (7:8)	18	16 (88.8)	2 (11.2)	0	16 (88.9)
TORASEMIDA 10 mg (24)	16 (66.7) (5:11)	40	30 (75.0)	10 (25.0)	0	17 (42.5)
VALSARTAN 160 mg (36)	22 (61.1) (10:12)	29	22 (75.9)	7 (24.1)	0	11 (37.9)
VALSARTAN 320 mg (54)	23 (59.3) (12:11)	42	37 (88.1)	5 (11.9)	0	17 (40.5)
VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA 160/25 mg (48)	30 (62.5) (13:17)	54	34 (63.0)	18 (33.3)	2 (3.7)	21 (38.9)
TOTAL (1492)	961 (64.4) (433:528)	2359	1655 (70.2)	677 (28.7)	27 (1.1)	872 (37.0)

Tabla 9. Recuento de Reacciones Adversas (Incidencia, Intensidad, Tratamientos).

PRINCIPIO ACTIVO (N)	Nº voluntarios con RA (%) (H:M)	Nº de RA	Intensidad			Tratamiento concomitante (%)
			Leve (%)	Moderado (%)	Intenso (%)	
ALOPURINOL 100/300 mg(24)	9 (37.5) (5:4)	15	14 (93.3)	1 (6.7)	0	6 (40.0)
AMBROXOL 30 mg (24)	0	0	0	0	0	0
AMLODIPINO 10 mg (72)	47 (65.3) (12:13)	88	76 (86.4)	12 (13.6)	0	13 (14.8)
ATORVASTATINA 40 mg (36)	2 (5.5) (0:2)	2	2 (100)	0	0	1 (50.0)
ATORVASTATINA 80 mg (144)	19 (13.2) (9:10)	29	20 (69.0)	7 (24.1)	2 (6.9)	8 (32.0)
CANDESARTAN 32 mg (36)	3 (8.3) (1:2)	5	5 (100)	0	0	1 (20.0)
CETIRIZINA 10 mg (24)	8 (33.3) (2:6)	12	11 (91.7)	1 (8.3)	0	0
CINITAPRIDA 1 mg (36)	3 (8.3) (1:2)	4	3 (75.0)	1 (25.0)	0	0
CITALOPRAM 30 mg (24)	19 (79.2) (9:10)	69	63 (91.3)	6 (8.7)	0	1 (1.4)
DIGOXINA 0,25 mg (40)	1 (2.5) (1:0)	1	0	1 (100)	0	0
DONEPEZILO 5 mg (36)	9 (25.0) (5:4)	9	5 (55.6)	4 (44.4)	0	3 (33.3)
FLUNARIZINA 10 mg (30)	6 (20.0) (2:4)	11	9 (81.8)	2 (12.2)	0	2 (18.2)
IBUPROFENO 600 mg (24)	8 (3.3) (6:2)	12	11 (91.7)	1 (8.3)	0	0
LERCANIDIPINO 20 mg (36)	1 (2.8) (0:1)	1	0	1 (100)	0	1 (100)
LOSARTAN 50 mg (36)	5 (13.9) (4:1)	5	3 (60.0)	2 (40.0)	0	1 (20.0)
METAMIZOL 500 mg (24)	0	0	0	0	0	0
MIRTAZAPINA 30 mg (36)	36 (100) (18:18)	138	69 (50.0)	69 (50.0)	0	8 (5.8)
MONTELUKAST 10 mg (36)	4 (11.1) (3:1)	5	4 (80.0)	1 (20.0)	0	0
OLANZAPINA 5 mg (96)	94 (97.9) (47:47)	178	87 (48.9)	90 (50.6)	1 (0.5)	18 (6.2)
OMEPRAZOL 40 mg (36)	0	0	0	0	0	0
PANTOPRAZOL 40 mg (120)	22 (18.3) (8:14)	26	20 (76.9)	6 (23.1)	0	9 (34.6)
PIOGLITAZONA 30 mg (36)	0	0	0	0	0	0
PSEUDOEFEDRINA 60 mg (24)	2 (8.3) (1:1)	4	4 (100)	0	0	0
QUETIAPINA 25 mg (36)	30 (83.3) (14:16)	63	47 (74.6)	15 (23.8)	1 (1.6)	6 (9.5)
RABEPRAZOL 20 mg (72)	0	0	0	0	0	0
RISEDRONATO 35 mg (60)	32 (53.3) (16:16)	55	27 (49.1)	24 (43.6)	4 (7.3)	21 (38.2)
RISPERIDONA 1 mg (36)	26 (72.2) (10:16)	60	56 (93.3)	4 (6.9)	0	9 (15.0)
SERTRALINA 100 mg (24)	23 (95.8) (11:12)	92	87 (94.6)	5 (5.4)	0	1 (1.1)
TELMISARTAN (36)	1 (2.8) (0:1)	1	1 (100)	0	0	1 (100)
TORASEMIDA 10 mg (24)	14 (58.3) (4:10)	24	19 (79.2)	5 (20.8)	0	7 (29.2)
VALSARTAN 160 mg (36)	6 (16.7) (3:3)	6	4 (66.7)	2 (33.3)	0	2 (33.3)
VALSARTAN 320 mg (54)	6 (11.1) (3:3)	10	9 (90.0)	1 (10.0)	0	2 (20.0)
VALSARTAN/HIDROCLOROTIAZIDA 160/25 mg (48)	11 (22.9) (4:7)	13	10 (76.9)	3 (23.1)	0	1 (7.7)
TOTAL (1492)	447 (30.0) (207:240)	938	686 (73.2)	244 (26.0)	8 (0.8)	119 (12.7)

Considerando la clasificación ATC de grupos terapéuticos, comprobamos que los fármacos del grupo del sistema nervioso son los que presentan mayor frecuencia de RA (76.0% de voluntarios), seguido del grupo de fármacos relacionados con el aparato locomotor (45.4% de voluntarios), a expensas de las RAs asociadas a la administración de risedronato a un tamaño muestral de 60 voluntarios y, en tercer lugar se encuentra el grupo de fármacos del sistema cardiovascular (22.5%), siendo el grupo de fármacos del sistema digestivo el que presentaba menor número de voluntarios con RAs asociadas (8.3%); para el resto de los fármacos menos del 25% de los sujetos presentaron RA (**Tabla 10**).

Cuando comparamos la seguridad en los diferentes grupos terapéuticos para ambos sexos, podemos observar que la incidencia de RA por cada sujeto (hombre/mujer) es en todos los casos superior en el grupo de las mujeres (Sistema digestivo: 0.06/hombre *versus* 0.13/mujer; Sangre y fluidos: 0.17/hombre *versus* 0.18/mujer; Sistema cardiovascular: 0.28/hombre *versus* 0.46/mujer; Aparato locomotor: 0.74/hombre *versus* 0.78/mujer; Sistema nervioso: 1.74/hombre *versus* 2.16/mujer; Aparato respiratorio: 0.15/hombre *versus* 0.24/mujer). Además, en general cuando las RAs son de intensidad moderada suelen presentarse con mayor frecuencia en el grupo de las mujeres comparado con los hombres, así como la administración de tratamientos también es mayor en mujeres, pudiendo asociarse esto último a la mayor incidencia de RAs y de mayor intensidad que en los hombres (**Tabla 10**).

Tabla 10. Reacciones adversas relacionadas con los fármacos según la clasificación ATC

GRUPO TERAPÉUTICO (N) CLASIFICACIÓN ATC	Nº voluntarios con RA (%) H versus M	Nº de RA	Intensidad			Tto. (%)
			Leve (%)	Moderado (%)	Intenso (%)	
A) SISTEMA DIGESTIVO (300):	25 (8.3)	30 (0.10/vol)	23 (76.7)	7 (23.3)	0	9 (0.3)
Pantoprazol	H: 9	H: 10 (0.06/H)	H: 10	H: 0	H: 0	H: 0
Rabeprazol						
Omeprazol						
Pioglitazona	M: 16	M: 20 (0.13/M)	M: 13	M: 7	M: 0	M: 9
Cinitaprida						
B) SANGRE Y FLUÍDOS (180):	19 (10.6)	31 (0.17/vol)	22 (71.0)	7 (22.6)	2 (6.4)	9 (29.0)
Atorvastatina (180)	H: 9	H: 15 (0.17/H)	H: 15	H: 0	H: 0	H: 0
	M: 10	M: 16 (0.18/M)	M: 7	M: 7	M: 2	M: 0
C) SISTEMA CARDIOVASCULAR (448):	101 (22.5)	165 (0.37/vol)	136 (82.4)	29 (17.6)	0	26 (15.8)
Amlodipino						
Torasemida						
Losartán	H: 45	H: 62 (0.28/H)	H: 50	H: 12	H: 0	H: 10
Candesartán						
Telmisartán						
Valsartán						
Valsartán/hidroclorotiazida						
Digoxina	M: 56	M: 103 (0.46/M)	M: 86	M: 17	M: 0	M: 16
Flunarizina						
Lercanidipino						
L) APARATO LOCOMOTOR (108):	49 (45.4)	82 (0.75/vol)	52 (63.4)	26 (31.7)	4 (4.9)	27 (32.9)
Risedronato	H: 27	H: 40 (0.74/H)	H: 28	H: 10	H: 2	H: 13
Alopurinol						
Ibuprofeno	M: 22	M: 42 (0.78/M)	M: 24	M: 16	M: 2	M: 14
N) SISTEMA NERVIOSO (312):	237 (76.0)	609 (1.95/vol)	414 (68.0)	193 (31.7)	2 (0.3)	39 (6.4)
Metamizol						
Donepezilo	H: 114	H: 272 (1.74/H)	H: 176	H: 96	H: 0	H: 16
Citalopram						
Sertralina						
Quetiapina						
Olanzapina	M: 123	M: 337 (2.16/M)	M: 238	M: 97	M: 2	M: 23
Mirtazapina						
Risperidona						
R) APARATO RESPIRATORIO (108):	14 (13.0)	21 (0.19/vol)	19 (90.5)	2 (9.5)	0	0
Pseudoefedrina	H: 6	H: 8 (0.15/H)	H: 7	H: 1	H: 0	H: 0
Ambroxol						
Montelukast	M: 8	M: 13 (0.24/M)	M: 12	M: 1	M: 0	M: 0
Cetirizina						

H: Hombre; M: Mujer

Además se han estudiado las reacciones adversas para cada principio activo de forma independiente (**Tablas 11**). De los 31 principios activos de los 40 ensayos clínicos analizados, se describen RAs en 26 principios activos (83,9%), y solamente en el caso de rabeprazol, omeprazol, pioglitazona, metamizol y ambroxol no se describen RAs asociadas a estos fármacos. Por tanto, los fármacos mejor tolerados fueron el ambroxol, el metamizol, el omeprazol, la pioglitazona y el rabeprazol, aunque la incidencia de AA fue similar a la de otros estudios. También se toleraron muy bien la digoxina, el lercanidipino y el telmisartán con sólo 1 RA, así como la atorvastatina 40 mg y la pseudoefedrina, con sólo 2 RA comunicadas con cada fármaco.

Además, de todos los fármacos que tuvieron RAs asociadas, solamente en 4 de los 26, las RAs fueron más frecuentes en hombres que en mujeres (15,4%), correspondiendo a principios activos como ibuprofeno, donepezilo, montelukast y digoxina, destacando que en el caso de la digoxina hubo únicamente una RA que apareció en un hombre.

Por otra parte, en cuanto a la incidencia de RAs en hombres *versus* mujeres, podemos observar cómo las mujeres en general toleran peor los fármacos en la mayoría de los estudios, y si además los desglosamos por grupos terapéuticos, observamos que en los fármacos pertenecientes al grupo del sistema cardiovascular la diferencia es mayor (62,4% en mujeres *versus* 37,3% en hombres) que en el grupo del sistema nervioso donde la diferencia es menor (55,3% en mujeres *versus* 44,7% en hombres).

Merece la pena destacar que la RAs más frecuentes, como la somnolencia que aparece en todos menos en uno de los sujetos que reciben olanzapina 5 mg, en el 97% de los que reciben mirtazapina 30 mg, en el 39% con risperidona 1 mg y en el 38% con sertralina 100 mg. La cefalea es una RA que se ha comunicado en todos los estudios en

los que se describen RAs excepto en tres (olanzapina, cetirizina y pseudoefedrina), pero es más frecuente con citalopram (42% de los sujetos tratados), amlodipino (39%), sertralina (29%) y torasemida (29%). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina producen alteraciones del sueño, que se han descrito en el 68% de los sujetos expuestos a sertralina 100 mg y en el 38% de los tratados con citalopram, y que puede ser tanto insomnio (más frecuente con sertralina), como despertar precoz y somnolencia. Además estos fármacos producen náuseas: 31% de los tratados con sertralina y 29% con citalopram.

El mareo es una RA frecuente y se suele presentar con los fármacos que producen somnolencia o que tienen efecto hipotensor, como los sartanes, antagonistas del calcio, amlodipino y torasemida.

En todos los estudios excepto en pseudoefedrina y cinitaprida aparece la cefalea como reacción adversa asociada al fármaco, siendo la incidencia mayor en todos los estudios para el grupo de las mujeres, excepto para montelukast que es mayor en hombres y para atorvastatina que es igual en ambos grupos. Del mismo modo, el mareo que es otro de los síntomas frecuentes que aparecen asociados a los tratamientos es mayor en las mujeres en todos los casos. Y la somnolencia que aparece asociada a los fármacos del grupo del sistema nervioso sobre todo, aparece con mayor frecuencia en hombres en el grupo de antidepresivos aunque no ocurre lo mismo en el grupo de antipsicóticos.

Tabla 11. Reacciones adversas relacionadas con grupos terapéuticos (clasificación ATC)

A02B2: INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (pantoprazol)				
REACCIONES ADVERSAS	Nº de Vol con RA	Nº de RA	RA (hombres vs mujeres)	
			Hombres	Mujeres
Cefalea	9	10	1	9
Dispepsia	4	4	2	2
Epigastralgia	2	2	1	1
Dolor abdominal	2	2	1	1
Sequedad de mucosas	1	2	2	0
Diarrea	1	1	1	0
Hipotensión	1	1	0	1
Mareo	1	1	0	1
Náuseas	1	1	0	1
Alteraciones mucocutáneas	1	1	1	0
Somnolencia	1	1	0	1
TOTAL	22	26	9 (34.6%)	17 (65.4%)
A04A2: PROCINÉTICOS (cinitaprida)				
REACCIONES ADVERSAS	Nº de Vol con RA	Nº de RA	RA (hombres vs mujeres)	
			Hombres	Mujeres
Diarrea	3	3	1	2
Dolor abdominal	1	1	0	1
TOTAL	4	4	1 (25%)	3 (75%)
B04: HIPOLIPEMIANTE (atorvastatina)				
REACCIONES ADVERSAS	Nº de Vol con RA	Nº de RA	RA (hombres vs mujeres)	
			Hombres	Mujeres
Cefalea	9	14	7	7
Flatulencia	5	6	4	2
Diarrea	3	3	2	1
Dolor abdominal	3	3	1	2
Hipotensión	1	1	0	1
Náuseas	1	1	0	1
Pirosis	1	1	0	1
Vómito	1	1	0	1
Alteraciones del ECG	1	1	1	0
TOTAL	21	31	15 (48.4%)	16 (51.6%)

Tabla 11. Reacciones adversas relacionadas con grupos terapéuticos (clasificación ATC) (continuación)

C02E2: ANTIHIPERTENSIVOS CON ACCIÓN SOBRE EL SRA (losartan, telmisartan, candesartan, valsartan)				
REACCIONES ADVERSAS	Nº de Vol con RA	Nº de RA	RA (hombres vs mujeres)	
			Hombres	Mujeres
Cefalea	11	14	3	11
Mareo	6	6	1	5
Alteraciones del ECG	5	5	3	2
Diarrea	3	3	3	0
Astenia	2	2	1	1
Polidipsia/Poliuria	1	2	2	0
Palpitaciones	1	1	0	1
Hipotensión	1	1	1	0
Síncope	1	1	0	1
Ansiedad	1	1	0	1
Alteración de la bioquímica	1	1	1	0
Epigastralgia	1	1	0	1
Flatulencia	1	1	0	1
Infección VRS	1	1	1	0
TOTAL	32	40	16 (40%)	24 (60%)
C01D2: ANTAGONISTAS DEL CALCIO (lercanidipino, flunarizina)				
REACCIONES ADVERSAS	Nº de Vol con RA	Nº de RA	RA (hombres vs mujeres)	
			Hombres	Mujeres
Cefalea	37	60	27	33
Mareo	9	13	3	10
Somolencia	5	5	2	3
Astenia	3	3	2	1
Flatulencia	3	3	1	2
Epigastralgia	2	3	3	0
Alteraciones mucocutáneas	2	3	0	3
Estreñimiento	2	2	2	0
Diarrea	1	1	0	1
Alteraciones del ECG	1	1	0	1
Eritema	1	1	0	1
Epistaxis	1	1	0	1
Hipotensión	1	1	0	1
Disminución de la libido	1	1	1	0
Náuseas	1	1	0	1
Fotopsia	1	1	0	1
TOTAL	53	100	41 (41%)	59 (59%)

Tabla 11. Reacciones adversas relacionadas con grupos terapéuticos (clasificación ATC) (continuación)

C03B: DIURÉTICOS DE TECHO ALTO (de asa) (torasemida)				
REACCIONES ADVERSAS	Nº de Vol con RA	Nº de RA	RA (hombres vs mujeres)	
			Hombres	Mujeres
Cefalea	7	10	2	8
Mareo	5	7	0	7
Astenia	3	3	2	1
Calambres	3	3	0	3
Síncope	1	1	0	1
TOTAL	14	24	4 (16.7%)	20 (83.3)
C01A1: DIGITÁLICOS (digoxina)				
REACCIONES ADVERSAS	Nº de Vol con RA	Nº de RA	RA (hombres vs mujeres)	
			Hombres	Mujeres
Náuseas	1	1	1	0
TOTAL	1	1	1 (100%)	0
M01: ANTIINFLAMATORIOS Y ANTIRREUMÁTICOS (ibuprofeno)				
REACCIONES ADVERSAS	Nº de Vol con RA	Nº de RA	RA (hombres vs mujeres)	
			Hombres	Mujeres
Cefalea	1	2	0	2
Dolor abdominal	1	2	2	0
Alteraciones ECG	2	2	2	0
Alteraciones de la bioquímica	1	1	0	1
Astenia	1	1	1	0
Diarrea	1	1	1	0
Insomnio	1	1	1	0
Pirosis	1	1	0	1
Sequedad de mucosas	1	1	1	0
TOTAL	8	12	8 (66.7%)	4 (33.3%)
M04A2A: ANTIGOTOSOS (alopurinol)				
REACCIONES ADVERSAS	Nº de Vol con RA	Nº de RA	RA (hombres vs mujeres)	
			Hombres	Mujeres
Cefalea	6	11	4	7
Alteraciones mucocutáneas	2	2	1	1
Diarrea	1	1	1	0
Náuseas	1	1	0	1
TOTAL	9	15	6 (40%)	9 (60%)

Tabla 11. Reacciones adversas relacionadas con grupos terapéuticos (clasificación ATC) (continuación)

M05BA: FÁRMACOS QUE AFECTAN A LA MINERALIZACIÓN ÓSEA. BIFOSFONATOS (risedronato)				
REACCIONES ADVERSAS	Nº de Vol con RA	Nº de RA	RA (hombres vs mujeres)	
			Hombres	Mujeres
Dolor	19	23	12	11
Cefalea	14	14	5	9
Dispepsia	2	4	3	1
Náuseas	3	4	0	4
Diarrea	3	3	1	2
Hipotensión	1	2	0	2
Fiebre	1	1	1	0
Epigastralgia	1	1	1	0
Flatulencia	1	1	1	0
Hipo	1	1	1	0
Pirosis	1	1	1	0
TOTAL	59	55	26 (47.3%)	29 (52.7%)
N07A4: OTROS FÁRMACOS PARA EL SISTEMA NERVIOSO, INCLUYENDO ANTICOLINESTERÁSICOS (donepezilo)				
REACCIONES ADVERSAS	Nº de Vol con RA	Nº de RA	RA (hombres vs mujeres)	
			Hombres	Mujeres
Cefalea	5	5	2	3
Diarrea	2	2	2	0
Náuseas	1	1	1	0
Astenia	1	1	0	1
TOTAL	9	9	5 (55.6%)	4 (44.4%)
R06: ANTIHISTAMÍNICOS H1 VÍA GENERAL (montelukast)				
REACCIONES ADVERSAS	Nº de Vol con RA	Nº de RA	RA (hombres vs mujeres)	
			Hombres	Mujeres
Cefalea	4	5	4	1
TOTAL	4	5	4 (80%)	1 (20%)

Tabla 11. Reacciones adversas relacionadas con grupos terapéuticos (clasificación ATC) (continuación)

N05A1: PSICOLÉPTICOS: ANTIPSICÓTICOS SOLOS (olanzapina, quetiapina, risperidona)				
REACCIONES ADVERSAS	Nº de Vol con RA	Nº de RA	RA (hombres vs mujeres)	
			Hombres	Mujeres
Somnolencia	110	187	89	98
Cefalea	16	26	7	19
Mareo	20	25	11	14
Astenia	14	16	10	6
Hipotensión	12	16	7	9
Sequedad de mucosas	8	9	3	6
Alteraciones del ECG	4	5	2	3
Síncope	4	4	1	3
Estado de alerta	3	3	3	0
Pesadillas	2	3	0	3
Anedonia	1	1	1	0
Calambres	1	1	1	0
Diarrea	1	1	1	0
Epistaxis	1	1	1	0
Fiebre	1	1	0	1
Náuseas	1	1	1	0
Polidipsia/Poliuria	1	1	0	1
TOTAL	122	301	138 (46%)	163 (54%)
R01B: DESCONGESTIONANTES Y ANTIINFECCIOSOS NASALES (cetirizina)				
REACCIONES ADVERSAS	Nº de Vol con RA	Nº de RA	RA (hombres vs mujeres)	
			Hombres	Mujeres
Cefalea	1	2	0	2
Alteraciones ECG	2	2	1	1
Dolor abdominal	1	2	0	2
Alteración de la bioquímica	1	1	0	1
Astenia	1	1	0	1
Diarrea	1	1	0	1
Insomnio	1	1	0	1
Pirosis	1	1	0	1
Sequedad de mucosas	1	1	1	0
TOTAL	8	12	2 (16.7%)	10 (83.3%)

Tabla 11. Reacciones adversas relacionadas con grupos terapéuticos (clasificación ATC) (continuación)

N06A1: PSICOANALÉPTICOS: ANTIDEPRESIVOS (citalopram, sertralina, mirtazapina)				
REACCIONES ADVERSAS	Nº de Vol con RA	Nº de RA	RA (hombres vs mujeres)	
			Hombres	Mujeres
Somnolencia	41	95	48	47
Cefalea	28	40	16	24
Náuseas	17	30	9	21
Insomnio	17	23	13	10
Mareo	17	23	7	16
Astenia	12	18	10	8
Sequedad de mucosas	7	10	2	8
Diarrea	6	9	6	3
Epigastralgia	6	8	1	7
Hipotensión	7	7	3	4
Alteraciones ECG	4	4	2	2
Bostezos	3	4	2	2
Alteración de la bioquímica	2	2	2	0
Despertar precoz	2	2	0	2
Dispepsia	2	2	0	2
Dolor	2	2	1	1
Disestesias mandibulares	1	2	2	0
Dolor abdominal	2	2	0	2
Falta de apetito	2	2	0	2
Hiperactividad	2	2	1	1
Hiperfagia	2	2	0	2
Alteraciones mucocutáneas	1	2	2	0
Temblor	1	2	0	2
Estado de alerta	1	1	0	1
Dificultad de concentración	1	1	1	0
Alteraciones generales (Otros)	1	1	1	0
Síncope	1	1	0	1
Sonofobia	1	1	0	1
Tos	1	1	0	1
TOTAL	77	299	129 (43.1%)	170 (56.9%)
R06: ANTIHISTAMÍNICOS H1 VÍA GENERAL (pseudoefedrina)				
REACCIONES ADVERSAS	Nº de Vol con RA	Nº de RA	RA (hombres vs mujeres)	
			Hombres	Mujeres
Alteraciones ECG	1	2	0	2
Estado de alerta	1	2	2	0
TOTAL	2	4	2 (50%)	2 (50%)

Cuando analizamos los síntomas recogidos como reacciones adversas nos damos cuenta de que los más frecuentes son las alteraciones neurológicas (67.1%) y en segundo lugar las digestivas (14.9%), seguidas de las alteraciones generales (8.5%) y las cardiovasculares (6.5%). La incidencia del resto de alteraciones, como las mucocutáneas, analíticas, musculoesqueléticas y síntomas respiratorios, fue menor al 5% (**Tabla 12**).

Además si evaluamos los síntomas que aparecen en cada grupo de sistemas o aparatos podemos observar que en el grupo de alteraciones neurológicas los síntomas más frecuentes son la somnolencia (45.8%), la cefalea (33.9%) y el mareo (11.9%), siendo la incidencia del resto de síntomas <5%. Además, si estudiamos el siguiente grupo de alteraciones que aparecen con mayor frecuencia, las digestivas, tenemos en primer lugar las náuseas (32.8%), seguido de otros síntomas como diarrea (23.2%), epigastralgia (12.0%), dolor abdominal (9.6%), flatulencia (8.8%), dispepsia (8.0%) y los demás con una incidencia menor al 5%. En tercer lugar, tenemos el grupo de las alteraciones generales donde los síntomas más frecuentes son la astenia (48.8%) y el dolor (31.2%), siendo la incidencia del resto de síntomas del grupo igual o menor al 5%. Y por último, destacar que dentro de las alteraciones cardiovasculares los síntomas más referidos son hipotensión arterial (47.5%), alteraciones del ECG (36.1%) y síncope (11.5%) (**Tabla 12**).

Por último, si analizamos las 938 RAs descritas en todos los voluntarios y todos los síntomas que son referidos en todos los grupos de alteraciones por sistemas y aparatos, cabe destacar que los dos síntomas más frecuentes son la somnolencia (30.7%) y la cefalea (22.7%), apareciendo en tercer lugar el mareo (8.0%).

Cuando analizamos los síntomas que aparecen en mujeres y en hombres por separado, podemos observar que en los sistemas y aparatos donde la incidencia de síntomas es mayor del 5%, en todos ellos, las mujeres presentan más RAs, observándose las diferencias mayores en el grupo de alteraciones cardiovasculares, en el cual las mujeres presentan un 60.7% de todas las RAs de ese grupo frente a un 39.3% en los hombres. Además, si tenemos en cuenta los síntomas más referidos en cada grupo también observamos algunas diferencias en algunos de ellos, de tal manera que la cefalea es más frecuente en mujeres respecto a hombres (63.4% *versus* 36.6%), lo mismo ocurre con otros síntomas como el mareo (70.7% en mujeres *versus* 29.3% en hombres), la hipotensión arterial (62.1% *versus* 37.9%) o las náuseas (70.7% *versus* 29.3%). Sin embargo, en los casos de la astenia y la diarrea, la incidencia es mayor en hombres respecto a las mujeres, 61.5% *versus* 38.5% y 65.5% *versus* 34.5%, respectivamente. Y por último destacar que en el caso del síntoma más frecuente, la somnolencia, en general en todos los voluntarios participantes en los estudios la incidencia en ambos grupos es similar (51.7% mujeres *versus* 48.3% hombres).

Tabla 12. Reacciones adversas clasificadas por sistemas/aparatos

REACCIONES ADVERSAS	Nº de RA (%)	SEXO	
		HOMBRES	MUJERES
ALTERACIONES GENERALES			
Astenia	39 (48.8)	24	15
Dolor	25 (31.2)	13	12
Bostezos	4 (5.0)	2	2
Polidipsia/Poliuria	3 (3.8)	2	1
Disestesias mandibulares	2 (2.5)	2	0
Falta de apetito	2 (2.5)	0	2
Fiebre	2 (2.5)	1	1
Hiperfagia	2 (2.5)	0	2
Otros	1 (1.2)	1	0
TOTAL	80 (8.5)	45 (56.3%)	35 (43.7)
ALTERACIONES CARDIOVASCULARES			
Hipotensión arterial	29 (47.5)	11	18
Alteraciones del ECG	22 (36.1)	11	11
Síncope	7 (11.5)	1	6
Epistaxis	2 (3.3)	1	1
Palpitaciones	1 (1.6)	0	1
TOTAL	61 (6.5)	24 (39.3%)	37 (60.7)
ALTERACIONES NEUROLÓGICAS			
Somnolencia	288 (45.8)	139	149
Cefalea	213 (33.9)	78	135
Mareo	75 (11.9)	22	53
Insomnio	25 (4.0)	14	11
Astenia	6 (0.9)	2	4
Estado de alerta	6 (0.9)	5	1
Pesadillas	3 (0.6)	0	3
Temblor	2 (0.3)	0	2
Despertar precoz	2 (0.3)	0	2
Hiperactividad	2 (0.3)	1	1
Otros*	7 (1.1)	4	3
TOTAL	629 (67.1)	265 (42.1%)	364 (57.9%)
ALTERACIONES DIGESTIVAS			
Náuseas	41 (32.8)	12	29
Diarrea	29 (23.2)	19	10
Epigastralgia	15 (12.0)	6	9
Dolor abdominal	12 (9.6)	4	8
Flatulencia	11 (8.8)	6	5
Dispepsia	10 (8.0)	5	5
Pirosis	4 (3.2)	1	3
Estreñimiento	2 (1.6)	2	0
Vómitos	1 (0.8)	0	1
TOTAL	125 (14.9)	55 (47.4%)	61 (52.6%)
*Incidencia de 1 RA			

*Incidencia de 1 RA

Tabla 12. Reacciones adversas clasificadas por sistemas/aparatos (continuación)

REACCIONES ADVERSAS	Nº de RA (%)	SEXO	
		HOMBRES	MUJERES
ALTERACIONES MUCOCUTÁNEAS			
Sequedad de mucosas	23 (71.9)	9	14
Otras*	9 (28.1)	4	5
TOTAL	32 (3.4)	13 (40.6%)	19 (59.4%)
SÍNTOMAS RESPIRATORIOS			
Tos	1	0	1
Infección VRS	1	1	0
TOTAL	2 (0.2)	1 (50%)	1 (50%)
ALTERACIONES ANALÍTICAS			
Alteración en la bioquímica	5	3	2
TOTAL	5 (0.5)	3 (60.0%)	2 (40.0%)
ALTERACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS ()			
Calambres	4	1	3
TOTAL	4 (0.4)	1 (25.0%)	3 (75.0%)
*Incidencia de 1 RA			

*Incidencia de 1 RA

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN:

ANÁLISIS DE LOS MOTIVOS DE EXCLUSIÓN

Diferencias entre hombres y mujeres en los motivos de exclusión

La primera fase de reclutamiento de los voluntarios para su participación en un ensayo clínico es la reunión informativa donde se les aporta información detallada sobre el estudio en el que podrían participar, así como de información referente a confidencialidad y otros aspectos éticos y legales. En nuestros estudios podemos observar que el 43.6% de los sujetos que acuden a las reuniones finalmente no participan por diferentes razones. Además, si analizamos los motivos de no participar nos encontramos que el 9.9% no firma el consentimiento informado después de haber recibido toda la información referente al ensayo clínico. Este dato contrasta con otro publicado en el que el porcentaje ascendía al 23.1%, aunque no era equiparable puesto que la selección se hacía en primer lugar mediante una encuesta telefónica para descartar alteraciones de la función cerebral (140) y por tanto muchos sujetos eran eliminados por el propio investigador previamente a recibir información sobre los ensayos. Además, de los que pasaban este cribado telefónico el 49.7% presentaron algún criterio de exclusión para participar, sin embargo, en nuestros datos solamente un 15% presentan alteraciones que excluyen a los sujetos.

Si comparamos otro estudio publicado sobre la importancia de la información en la selección de voluntarios para ensayos clínicos, podemos comprobar cómo nuestros resultados en cuanto a porcentaje de excluidos es inferior, puesto que en el estudio publicado un 28.5% es rechazado *versus* 15% de excluidos en nuestros estudios (141). Sin embargo, cabe destacar que nuestros estudios son llevados a cabo con fármacos

que ya son conocidos sus efectos adversos puesto que el principio activo a estudiar lleva comercializado al menos 10 años, a diferencia de otros estudios fase I donde se administra por primera vez en humanos un fármaco con el riesgo que puede llegar a conllevar. Este hecho puede que explique la diferencia anteriormente descrita respecto a los otros estudios publicados sobre motivos de exclusión y reclutamiento de voluntarios sanos para realización de ensayos clínicos de fase I.

ÁNÁLISIS FARMACOCINÉTICOS Y DE BIOEQUIVALENCIA

Diferencias entre hombres y mujeres en los parámetros cinéticos

El sexo es un factor que influye notablemente en la farmacocinética de distintos fármacos. Los fármacos liposolubles tienen mayor volumen de distribución y vida media en las mujeres. Además, las mujeres tienen menor secreción de ácido y motilidad gástrica, lo que junto a un menor ratio de metabolismo y menor eliminación renal propicia que, las mujeres en general, tengan mayores concentraciones plasmáticas de fármaco (142,143). En distintos estudios se ha descrito una menor actividad enzimática de las proteínas metabolizadoras CYP1A2, CYP2E1 y UGTs en mujeres.; sin embargo, las enzimas CYP3A4, CYP2A6 y CYP2B6 muestran una mayor activación con respecto a los hombres. Otras enzimas metabólicas como CYP2C9, CYP2D6, y NAT2 no parecen estar influidas por el sexo (65).

En este estudio hemos utilizado los datos farmacocinéticos de varios estudios de bioequivalencia para estudiar las diferencias entre ambos sexos. En todos los estudios estuvieron representados los dos sexos en el mismo número aunque en algunos casos puede que el tamaño muestral no sea suficiente para que las diferencias encontradas sean estadísticamente significativas.

Para nuestro estudio hemos calculado como parámetros principales de evaluación el area bajo la curva (AUC) y la concentración máxima (C_{max}), así como la vida media y el aclaramiento y volumen de distribución. Además, las dos primeras variables farmacocinéticas (AUC_t y C_{max}) se han calculado ajustadas por mg de dosis recibida por kg de peso corporal (AUC_{tdp} y C_{maxdp}), siendo esta corrección por peso aplicada puesto que este factor era significativamente mayor en hombres.

*Influencia del sexo en la farmacocinética del grupo del aparato digestivo**INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES*

Los inhibidores de la bomba de protones son ampliamente metabolizados por la enzima CYP2C19 del citocromo P450, y en segundo lugar por la CYP3A4. Tal y como comentábamos en la introducción no se han descrito diferencias entre ambos géneros en fármacos que se metabolizan a través del CYP2C19, pero el aclaramiento de fármacos sustratos del CYP3A sí parece ser medio o moderadamente más rápido en mujeres (13-15).

En nuestros estudios con los diferentes prazoles (pantoprazol, rabeprazol y omeprazol) cuando evaluamos los parámetros AUC y Cmax previos al ajuste dosis/peso, sólo en el caso de la administración en ayunas de rabeprazol se demuestran diferencias estadísticamente significativas a favor de las mujeres [AUC: 1105.57 ± 380.84 *versus* 829.50 ± 321.43 y Cmax: 638.31 ± 215.46 *versus* 479.05 ± 153.74 ($p < 0.05$)] que desaparecen cuando realizamos el ajuste dosis/peso. Lo mismo ocurre con la administración en ayunas de pantoprazol, donde se observan diferencias significativas en Cmax que además se mantienen después del ajuste dosis/peso [Cmax: 3241.75 ± 916.47 *versus* 2316.42 ± 669.64 ($p < 0.05$) y Cmaxdp: 3241.75 ± 1265.61 *versus* 4464.66 ± 1350.64 ($p > 0.01$)].

Sin embargo, en el caso del omeprazol no se observan diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los parámetros en ninguno de los estudios, encontrándose además concentraciones menores en mujeres en todos los parámetros excepto la Cmax en ayunas, antes y después del ajuste dosis/peso. Estos datos parecen

estar acorde con los resultados encontrados por Ala et al en un ensayo clínico llevado a cabo en 17 voluntarios sanos que recibían una dosis única de omeprazol 40 mg, donde encontraban que el aclaramiento de omeprazol era mayor en mujeres que en hombres, sin encontrar diferencias entre ambos sexos (144).

PIOGLITAZONA

Pioglitazona es un antidiabético oral de la familia de las tiazolidindionas que se metaboliza principalmente por el CYP2C8

En nuestro estudio, podemos observar que los parámetros AUC y Cmax de pioglitazona así como Cmax del metabolito OH-pioglitazona fueron mayores en varones que en mujeres, hecho que desaparece cuando realizamos el ajuste de AUC y Cmax por dosis/peso, en cuyo caso las mujeres presentan AUCdp mayor que hombres en el caso de pioglitazona, aunque no para su metabolito, y en el caso de Cmaxdp también los valores son superiores en mujeres siendo esta diferencia estadísticamente significativa para pioglitazona aunque no para su metabolito. Estos datos pueden correlacionarse con otros publicads aunque en animales, donde igualmente se demuestra que las concentraciones plasmáticas de pioglitazona y sus metabolitos se ven influenciadas por el factor sexo, siendo los niveles de pioglitazona superiores en las ratas hembras (AUCs 149.6 ± 22.6 versus 103.3 ± 14.0 microg.h/mL; $p < 0.01$) cuando se administra en dosis única aunque no los de su principal metabolito (OH-pioglitazona). De acuerdo al análisis del modelo cinético, el ratio de eliminación aparente de pioglitazona y el ratio de formación de su metabolito OH-pioglitazona fueron más rápidos en las ratas machos que las hembras. Pese a estas diferencias en dosisúnica cuando pioglitazona se

administraba como dosis repetidas se observaba que ninguno de los compuestos se acumulaba en plasma (145).

Influencia del sexo en la farmacocinética de atorvastatina

Atorvastatina es un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa cuyo metabolismo está expuesto a un gran primer paso hepático, siendo el hígado el principal lugar de acción del fármaco. La principal vía metabólica es el citocromo CYP3A4 y CYP3A5, estando implicados otros aunque en menor medida como CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2C8 así como diversas UGTs.

Cuando analizamos los datos de nuestros estudios podemos comprobar que en todos excepto uno, las mujeres presentan AUC y C_{max} mayores que los hombres, tanto de atorvastatina como de su metabolito principal, orto-hidroxi-atorvastatina, siendo además estadísticamente significativa la diferencia. Además cuando ajustamos los parámetros a dosis/peso estas diferencias se mantienen, siendo en alguno de ellos significativa la diferencia. Cuando comparamos nuestros resultados con otros estudios publicados coinciden para C_{max}, como muestra un estudio con dosis única de 20 mg en 16 voluntarios sanos (8 hombres y 8 mujeres) en el cual las mujeres tuvieron unos valores de C_{max} 17.6% más altos que los hombres, aunque los datos de AUC_{0-infin} eran inferiores un 11.3% en mujeres y además la vida media en este grupo era 19.9% más corta que en hombres (146). En cambio en nuestros estudios los datos de AUC eran al igual que los de C_{max} mayores en mujeres, hecho que no concuerda con algunos de los estudios publicados si tenemos en cuenta la principal vía metabólica, ya que según ciertos autores, la actividad de CYP3A4 es mayor, alrededor del 40%, en

mujeres comparada con hombres (**13, 63, 147, 148**) aunque otros autores defienden que no existen diferencias en el metabolismo de CYP3A4 entre ambos sexos (**149**).

Como comentamos en la introducción, merece la pena destacar el caso de un hipolipemiente de la misma familia que la atorvastatina, cerivastatina, también sustrato del citocromo CYP3A4, en cuyos estudios farmacocinéticos previos a su comercialización, se demostraban niveles en las mujeres de Cmax un 12% más alto comparado con los hombres y en el AUC alrededor de un 16% mayor en mujeres (**51**). Estos datos fueron presentados como no clínicamente relevantes y se comercializó el fármaco, que además fundamentaban la mayor eficacia en mujeres en cuanto a reducción de niveles de colesterol LDL (**52**). No obstante, posteriormente se presentaron alertas por parte de los prescriptores en relación a un riesgo incrementado de miopatía en mujeres que en algunos casos desencadenaron rabdomiolisis fatales, razón que llevó a las Autoridades Reguladoras a retirar este fármaco del mercado.

Influencia del sexo en la farmacocinética del grupo del sistema cardiovascular

Las diferencias entre hombres y mujeres en la farmacocinética, farmacodinámica y fisiología contribuyen al fenómeno por el cual hombres y mujeres responden de forma diferente a los fármacos cardiovasculares. Influencias hormonales pueden jugar un papel importante, como por ejemplo el ciclo menstrual, la menopausia y el embarazo, conlleva a una fluctuación en la concentración de esteroides sexuales, así como cambios en la cantidad de agua corporal, pudiendo asociarse estos cambios a diferencias en los niveles de fármacos cardiovasculares (**150**). Estos hechos adquieren

importancia en el caso de ser medicamentos de margen estrecho terapéutico cuyos cambios en las concentraciones plasmáticas pueden influir en la aparición de reacciones adversas. Todos estos hechos le han dado mayor importancia al grupo de fármacos del sistema cardiovascular, ya que en algunos casos estas diferencias conllevan consecuencias clínicamente relevantes. Es por esta razón que Ueno et al (151) hacen una revisión de algunas diferencias relacionadas con el sexo en cuanto a los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos antihipertensivos. Este autor encuentra que en muchos casos, el ser mujer es un factor de riesgo para presentar efectos adversos o respuestas clínicas menos eficaces dado el menor aclaramiento, menor volumen de distribución, mayor actividad de enzimas metabólicas o presencia de hormonas sexuales.

DIGOXINA

La digoxina es un fármaco relativamente hidrófobo y se distribuye principalmente en músculos y tejido adiposo, teniendo las mujeres mayor proporción de este tipo de tejido. Además es eliminada de forma inalterada en orina con lo que el ratio de filtración glomerular más lento en las mujeres puede modificar el perfil farmacocinético, a pesar de ser metabolizada parcialmente en hígado a través de las enzimas del citocromo CYP3A, entre las que juega un papel importante el CYP3A4 (65, 152).

Según nuestros resultados los parámetros cinéticos de la digoxina en mujeres son mayores comparados con los varones [AUC: 34.67 ± 9.06 versus 31.15 ± 5.16 ; Cmax: 1.82 ± 0.55 versus 1.58 ± 0.54 ($p > 0.05$)], aunque cuando realizamos el ajuste

dosis/peso los valores se invierten, siendo mayores en hombres [AUCdp: 9266.21 ± 1456.70 versus 8177.95 ± 2182.14 ($p < 0.05$); Cmaxdp: 464.64 ± 141.47 versus 430.06 ± 130.75 ($p < 0.05$)]. Si además analizamos el resto de parámetros cinéticos podemos comprobar que el volumen de distribución en las mujeres es mayor 10525.67 L/Kg versus 9766.30 L/Kg con un aclaramiento menor en hombres 73.54 L/h/Kg frente a 87.3 L/h/Kg en mujeres, aunque ninguna de estas diferencias en volumen de distribución y aclaramiento son estadísticamente significativas. Un estudio llevado a cabo en 67 pacientes (32 hombres, 35 mujeres) con insuficiencia cardíaca crónica o fibrilación auricular, en el cual se les administraba digoxina y se realizaban los cálculos farmacocinéticos, concluyendo que cuando se ajustaba a dosis sin tener en cuenta el índice de masa corporal (IMC), los hombres presentaban cifras más bajas que las mujeres, hecho que se invertía cuando el ajuste se realizaba según el IMC (153). Si comparamos nuestros resultados con los publicados por Lee et al, no concuerdan siendo probablemente una de las principales diferencias que las poblaciones no son similares y además en nuestro estudio se les administra una dosis única.

ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Los fármacos antagonistas del calcio que hemos incluido en nuestro estudio presentan mayor biodisponibilidad en mujeres que en hombres, conservándose estas diferencias en la mayoría de los estudios a pesar del ajuste dosis/peso. Estos resultados son comparables a los encontrados en la literatura con otro fármaco calcio antagonista, el verapamilo, con el cual en un estudio realizado en 84 voluntarios sanos (42 hombres, 42 mujeres) se obtuvieron los mismos resultados que en nuestros estudios (4) o en

otro estudio realizado en ratas con un antagonista del calcio en el que se demuestra lo mismo que en los anteriores (154).

DURÉTICOS DEL ASA

Entre nuestros ensayos clínicos sólo tenemos uno de ellos llevado a cabo con un diurético del as, torasemida, en el cual los parámetros cinéticos antes y después del ajuste por dosis/peso son más altos en hombres que en mujeres, siendo además la diferencia significativa en todos los casos excepto en C_{maxdp} . Si comparamos con los estudios publicados, sólo encontramos un trabajo en el que los valores son mayores en las mujeres, aunque son datos cinéticos en pacientes en condiciones de equilibrio estacionario, en los que además de mayor biodisponibilidad en mujeres del fármaco, éstas presentan mayor ratio de reacciones adversas respecto a los hombres (155).

SARTANES

Si analizamos todos los fármacos estudiados en nuestros ensayos podemos observar que únicamente telmisartán presenta mayor biodisponibilidad comparado con hombres, siendo la diferencia significativa para C_{max} y C_{maxdp} , puesto que telmisartán se transforma mediante procesos de conjugación y se elimina casi exclusivamente de forma inalterada en heces, estas diferencias no podrían ser explicadas por diferente actividad del CYP450, aunque sí por las diferencias descritas en los procesos de conjugación que en la mayoría de los casos la actividad es mayor en hombres (50). El resto de fármacos aunque los datos sin ajustar sugieren mayor biodisponibilidad en mujeres, estas diferencias no existen y además en algunos casos se invierte presentando mayores valores los varones, como en el caso de losartán y

valsartán. No hay datos en la literatura para comparar estos resultados y aunque valsartán se elimina principalmente de forma inalterada en bilis, podríamos justificar estas diferencias por la diferente actividad de la vía metabólica implicada en su eliminación, así tal y como describía Meibohm (50) que el citocromo CYP2D6 presenta menor actividad en los hombres en el caso del valsartán haría la biodisponibilidad sea mayor.

Influencia del sexo en la farmacocinética del grupo del aparato locomotor

En el grupo terapéutico correspondiente al aparato locomotor en todos los fármacos incluidos en nuestro estudio (ibuprofeno, risedronato y alopurinol) los parámetros de AUC y Cmax son mayores en mujeres aunque las diferencias a favor de las mujeres desaparecen en el caso del ibuprofeno y el risedronato cuando los ajustamos por dosis/peso, no ocurriendo lo mismo para el alopurinol, donde la biodisponibilidad sigue siendo mayor en mujeres pese al ajuste. Únicamente un estudio en la literatura demostraba que no había diferencias entre ambos géneros en el caso del ibuprofeno (156), no encontrando ningún dato publicado para los otros fármacos de este grupo.

Influencia del sexo en la farmacocinética del grupo del sistema nervioso

SERTRALINA

Sertralina es metabolizado por la vía del citocromo P450 CYP2D6, cuya actividad ha sido descrita mayor en hombres que en mujeres (50,53), De acuerdo con un estudio publicado (54), en nuestro estudio aparecen diferencias entre ambos sexos que desaparecen después del ajuste dosis/peso de los parámetros AUC y Cmax. Del mismo modo ocurre en otro estudio publicado por Almeida y cols (157), los cuales concluyen

no encontrar diferencias para ambos géneros. Sin embargo, estos datos contrastan con los publicados por Preskorn (158), el cual afirmaba que las concentraciones plasmáticas de hombres jóvenes eran un 30-40% más bajas que en mujeres jóvenes, no estando claro si existen o no diferencias respecto al género.

CITALOPRAM

No existen diferencias significativas entre mujeres versus hombres cuando se administra sertralina en dosis única como es el caso de nuestro ensayo ni en dosis múltiples, tal y como describieron en un estudio de 292 pacientes en tratamiento antidepresivo, en el que además de no encontrar diferencias farmacocinéticas, tampoco encuentran mayor número de abandonos por reacciones adversas ni falta de eficacia superior en un grupo respecto al otro (159).

MIRTAZAPINA

En el caso de mirtazapina sólo el parámetro AUC sin ajustar es mayor en las mujeres sin alcanzar significación estadística, siendo el resto de parámetros mayor en hombres que en mujeres. Estos datos son opuestos a la explicación de diferencias en las vías metabólicas, puesto que las principales vías metabólicas de mirtazapina corresponde al citocromo CYP2D6, CYP1A2 y CYP3A4, que como ya se ha descrito en varias ocasiones anteriormente la actividad de las enzimas CYP2D6 y CYP1A2 son menor en las mujeres, al contrario que ocurría con el CYP3A4 (53), describiéndose en un estudio un aclaramiento más rápido y vida media de eliminación más corta en hombres comparado con mujeres (55).

QUETIAPINA

En nuestros datos, el sexo parece influir en el metabolismo de quetiapina, las mujeres muestran un metabolismo más efectivo que el de los hombres (AUC un XX% menor). La enzima que desempeña un papel fundamental en el metabolismo de quetiapina es el CYP3A4, y dado que se encuentra más activado en mujeres produciría niveles plasmáticos de quetiapina menores que los encontrados en hombres.

Un factor de confusión en el efecto del sexo puede ser la diferencia de peso; pero en este estudio se puede descartar debido a que los parámetros farmacocinéticos están ajustados por dosis de fármaco y peso. Otro dato a tener en cuenta es que los anticonceptivos hormonales son inductores de la activación del CYP3A4; en este estudio no se incluyeron mujeres con este tratamiento, por lo que las diferencias observadas entre sexos no se puede asociar al consumo de anticonceptivos, aunque no se puede descartar el componente hormonal endógeno.

OLANZAPINA

El sexo influyó en el metabolismo de olanzapina (vida media) de los voluntarios que participaron en este estudio, las mujeres mostraron un menor metabolismo de olanzapina que el de los varones (un aumento de la vida media aproximado de 3 horas). El efecto del sexo en la farmacocinética de la olanzapina ya se había descrito previamente en varios estudios (160, 161, 162). Uno de estos estudios publicados recientemente, en el que se examina una cohorte de más de 500 pacientes tratados con olanzapina, demostró que los hombres tenían aproximadamente un 40% más de aclaramiento que las mujeres. Otros factores que influían en el aclaramiento del

fármaco era fumar y ser de raza negra (55 y 26% de aumento respectivamente) (160). Además, como sea comentado previamente, la posible causa de las diferencias observadas entre sexos puede deberse a la menor actividad que muestran las principales enzimas metabolizadoras de olanzapina, CYP1A2 y UGT, en mujeres (65).

RISPERIDONA

En los ensayos de risperidona, no se observaron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos producidos por el sexo. Esto es debido a que uno de los factores de confusión en el efecto del sexo es la diferencia de peso entre hombres y mujeres. La correlación aplicada a los parámetros farmacocinéticos nos permite eliminar este factor de confusión. Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos anteriormente por Aichhorn W y colaboradores, que no encontraron diferencias entre las concentraciones en plasma de risperidona y el género en un grupo de pacientes (163). No obstante, un estudio realizado por el mismo grupo años después, en adolescentes tratados con risperidona encontraba mayores concentraciones en plasma de risperidona en mujeres (164).

Influencia del sexo en la farmacocinética del grupo del sistema respiratorio

Cetirizina se elimina fundamentalmente vía renal (90%), en forma inalterada mayoritariamente, sin que intervengan prácticamente reacciones de oxidación en su metabolismo (165), por tanto, las diferencias encontradas podríamos justificarlas por el menor ratio de filtrado glomerular que presentan las mujeres que se ven reflejados por el aumento de AUC y Cmax comparado con los hombres.

No hemos encontrado datos en la literatura para el resto de fármacos pertenecientes a este grupo con los que poder comparar nuestros resultados, que al igual que en muchos de los casos anteriores presentan diferencias en AUC y Cmax, que desaparecen tras el ajuste dosis/peso.

Diferencias entre hombres y mujeres en la bioequivalencia

Los resultados de la bioequivalencia para todos los estudios fueron calculados teniendo en cuenta las recomendaciones actuales de las Autoridades Reguladoras (EMA y FDA), según las cuales las dos formulaciones se considerarán bioequivalentes si los intervalos de confianza estándar del 90% de los parámetros farmacocinéticos con transformación logarítmica están comprendidos para el AUC y para la Cmax entre 80.00 – 125.00. Además se ha hecho el análisis estratificado por sexos y se han comparado los resultados bajo los mismos criterios de bioequivalencia en cada grupo, y por último, se han estudiado las diferencias entre sexos mediante un análisis ANOVA multivariante, añadiendo el sexo de los participantes como un factor más de variación.

En primer lugar si comparamos los ratios entre ambos sexos, observamos que un total de 5 principios activos presentaban una diferencia entre ambos ratios (hombres *versus*

mujeres) mayor del 20%, y de estos 4 correspondían a C_{max} y exclusivamente 1 al AUC. Considerando unas diferencias mayores del 20% con posible relevancia clínica en algunos casos, nos encontramos que de los estudios analizados para C_{max} los cuatro fármacos que presentan mayores diferencias son pantoprazol (comida) (44,04%), omeprazol (ayunas) (24,79%), losartán (20,37%) y alopurinol 300 mg (-33,19%). Y en el caso del AUC corresponde a uno de los dos estudios de pantoprazol en presencia de comida (34,90%). En todos los casos menos en uno el ratio se alejaba más del 100% en mujeres. Por lo tanto, en el 10% de los estudios (4 de 40) la demostración de bioequivalencia sería más difícil en mujeres. Estos resultados concuerdan con los publicados por Chen et al. (135).

En segundo lugar, cuando analizamos las diferencias en los intervalos de confianza del 90% que definen si dos fármacos son bioequivalentes, podemos observar que no hay diferencias entre el análisis con el modelo estándar de la EMA y el modelo propuesto por Chen (135) incluyendo el sexo como covariante, y que sin embargo cuando estudiábamos los resultados de bioequivalencia en cada uno de los grupos por separado el número de resultados positivos y por tanto bioequivalentes descendía considerablemente en ambos grupos de manera similar. Estos datos coinciden con las consideraciones publicadas sobre la necesidad de incluir a las mujeres en los ensayos clínicos y el no considerarlas como un grupo especial respecto a los hombres, puesto que depende de los fármacos estudiados en unos casos cumplen los criterios el grupo de las mujeres y los hombres no y viceversa (149).

Diferencias entre hombres y mujeres en la variabilidad

Tradicionalmente, los estudios de bioequivalencia se han llevado a cabo exclusivamente en hombres, asumiendo que las variabilidades son similares entre ambos sexos y, que incluso aunque haya diferencias en la biodisponibilidad (absorción, metabolismo y/o eliminación), esto no influye porque en los estudios de bioequivalencia uno compara las dos formulaciones usando el mismo individuo como su propio control. Por lo tanto, ser un hombre o una mujer no importa porque las diferencias entre las dos formulaciones, si existen, se pondrán de manifiesto si se estudian hombres o mujeres (136).

Nuestros resultados muestran como solamente en el 26% de los casos estudiados las variabilidades intrasujeto son similares en ambos grupos. Nuestros resultados no concuerdan con los previamente publicados en el estudio llevado por Chen con 26 estudios de bioequivalencia presentados a la FDA para su evaluación y posterior comercialización (135), ya que según el estudio de Chen en la mayoría de los estudios los hombres y mujeres tenían similares variabilidades intraindividuales, pero diferencias fueron vistas en algunos casos, siendo en estos casos mayor en mujeres los coeficientes de variabilidad. Y nosotros vemos que en el 38% de los casos la variabilidad es mayor en mujeres y en el otro 36% en cambio la variabilidad es mayor en hombres y, por lo tanto, no podemos concluir que sean similares en ambos grupos y que por tanto las diferencias en la biodisponibilidad entre los dos sexos no interfiere en los estudios de bioequivalencia.

Tal y como concluía Koren en la revisión llevada a cabo en las diferencias entre géneros en este tipo de estudios, las cuales no pueden ignorarse puesto que podrían conllevar diferencias en la efectividad de los tratamientos y en la seguridad, recalando que 8 de cada 10 fármacos retirados después de su comercialización son debidos a la aparición de efectos adversos de mayor riesgo en mujeres (136).

Otro estudio llevado a cabo por Bebia et al. estudiaban la influencia de la edad y el sexo en los sistemas metabólicos de las enzimas del citocromo CYP450 (149) correlacionándola con análisis de bioequivalencia y sugería la presencia de mecanismos selectivos de regulación para las enzimas CYP individuales que pueden estar influidas por la edad (CYP2C19 y CYP3A4), por el sexo (CYP1A2) y por la edad y el sexo (CYP2E1) o por ninguno de estos factores como ocurre con el CYP2D6. Esto podría explicar que determinados grupos terapéuticos o fármacos puedan presentar mayores diferencias entre ambos sexos dependiendo de la vía metabólica por la que sean eliminados.

ANÁLISIS DE LOS DATOS DE SEGURIDAD

Diferencias entre hombres y mujeres en la seguridad

La incidencia de AA en los estudios en sujetos sanos es alta (64% de los sujetos), pero casi todos son leves o moderados y desaparecen espontáneamente. La incidencia de RA relacionados con los fármacos de evaluación también es alta porque las presentan el 40% de los sujetos participantes en los ensayos clínicos de fase I, pero más del 99% son leves o moderados y suelen desaparecer espontáneamente (sólo el 12.7% requiere tratamiento sintomático). Es especialmente importante destacar que no se encontró ninguna reacción adversa grave y que sólo en dos casos el sujeto abandonó el estudio como consecuencia de la RA que había sufrido. Este es un buen indicador de la buena tolerabilidad de las dosis únicas evaluadas en este tipo de estudios.

La incidencia de RA es muy superior a la de otros estudios de seguridad publicados en sujetos sanos: 40% en nuestro caso frente a un 9-13% en los estudios de Sibille y cols (127-129). Esta diferencia se puede explicar por la diferente metodología empleada y una exhaustiva recolección de todos los acontecimientos adversos en nuestra Unidad de Ensayos Clínicos.

Considerando los principios activos clasificados por grupos terapéuticos (ATC), observamos que los relacionados con el sistema nervioso presentan mayor incidencia de RA; sin embargo la mayoría son de intensidad leve (68%); aunque 2 de las 6 RA intensas registradas en total se encuentran en este grupo terapéutico. Como el 22.5% de los ensayos incluidos en este estudio evalúan fármacos antipsicóticos o antidepresivos y el 30% fármacos con acción a nivel cardiovascular, la mayor incidencia de RA podría estar justificada por este motivo.

Teniendo en cuenta los síntomas y signos que aparecen en todos los estudios, los que más frecuentemente aparecen son de carácter neurológico (67.1%) y entre ellos destacan: somnolencia (45.8%), cefalea (33.9%) y mareo (11.9%). En segundo lugar los más frecuentes son los relacionados con el aparato digestivo, entre ellos destacan náuseas, diarrea, epigastralgia y dolor abdominal. Puesto que la mayoría de los síntomas neurológicos aparecen en fármacos del grupo terapéutico del sistema nervioso (Grupo N de la clasificación ATC), cabe pensar que en ciertos casos no se empleó la mínima dosis posible para intentar disminuir la aparición de estas reacciones adversas, quizá porque la mayoría de los datos publicados de estudios de bioequivalencia no presentan datos de seguridad y tolerabilidad, limitándose al análisis cinético exclusivamente. En los estudios con sertralina 100 mg, mirtazapina 30 mg y olanzapina 5 mg, deberían haberse realizado con la mitad de la dosis empleada para intentar disminuir la incidencia de RA, ya que como todos ellos presentan una cinética lineal, la reducción de la dosis no supondría ningún inconveniente para evaluar la bioequivalencia. De hecho, en el estudio de risperidona se utilizó una dosis más baja (1 mg) y la incidencia de RA fue mucho menor que en olanzapina (80% vs 100%).

Comparando nuestro estudio con uno de los publicado por Sibille y cols. (127), existe mayor diferencia entre la frecuencia de sintomatología neurológica y digestiva, mientras que Sibille y cols. muestran una frecuencia similar en ambos grupos. Por otra parte el tercer grupo de síntomas que aparece con mayor frecuencia en nuestros estudios son cardiovasculares, mientras que los de Sibille son de carácter general. No obstante, debemos tener en cuenta que en el caso de los estudios analizados por nosotros todos son de bioequivalencia, mientras que en el trabajo de Sibille se

incluyen otro tipo de estudios de fase I diferentes, por lo que los datos no son del todo comparables.

Con respecto al estudio publicado por Sibille y cols. (128) existe una diferencia importante entre la incidencia de sujetos con cefalea en su serie de datos (2.25%) en comparación con la nuestra (22.7%) que puede estar relacionado con la forma más o menos exhaustiva de recogida de los AA. En cambio en nuestros estudios existe una baja incidencia de alteraciones analíticas en relación a otros datos publicados y ello puede deberse a que son estudios de dosis única y que habitualmente solo se realiza un análisis de seguridad entre 5 y 10 después de la última dosis.

Si hacemos el análisis por sexos de los acontecimientos adversos, podemos comprobar que las mujeres presentan mayor incidencia que los hombres (71% vs 58%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$), aunque existe una gran incidencia de dismenorreas en el grupo de las mujeres, que podría explicar las diferencias encontradas. El análisis de las reacciones adversas comparando ambos sexos, también muestra diferencias significativas ($p < 0.05$) entre ambos grupos (55% mujeres versus 45% hombres), por lo que podemos pensar que esta diferencia entre hombres y mujeres pudiera deberse a que las mujeres presentan unas características fisiológicas y antropométricas diferentes a la de los hombres, que pueden interferir en el comportamiento cinético de los fármacos y secundariamente en la aparición de reacciones adversas. Como el peso de las mujeres es significativamente inferior al de los hombres, éstas reciben una dosis proporcionalmente más alta, por lo que suelen alcanzar concentraciones plasmáticas superiores que se asocian a una mayor incidencia de RAs. En los fármacos donde la diferencia entre ambos sexos sea muy

marcada, se podría plantear la posibilidad del diseño del estudio en voluntarios del mismo sexo, para intentar disminuir la posible aparición de reacciones adversas.

Alrededor del 5% de todos los ingresos hospitalarios son consecuencia de reacciones adversas. Identificar aquellos factores que pueden predisponer a la aparición de reacciones adversas es fundamental para manejar este riesgo. Entre los riesgos conocidos, se encuentran la edad, la polifarmacia, las insuficiencias renales y/o hepáticas, así como ser mujer. Las mujeres presentan entre 1.5 y 1.7 más riesgo que los hombres en desarrollar reacciones adversas. Las razones para explicar el mayor riesgo en mujeres no está claro, pero influyen diferencias farmacocinéticas, inmunológicas, y factores hormonales. Las diferencias farmacocinéticas pueden deberse a que generalmente tiene menor índice de masa muscular, un aclaramiento hepático y renal menor y otros factores que influyen en la absorción, conjugación o unión a proteínas (166). Pero además, se han descrito diferencias farmacodinámicas que aparecen con más frecuencia en fármacos cardíacos o psicótrópos. No hay duda que en algunos casos existe una mayor eficacia de fármacos antidepresivos pese a la misma dosis y las mismas concentraciones plasmáticas. Así como el riesgo aumentado en el grupo de las mujeres de presentar prolongación del QTc con ciertos antiarrítmicos comparados con los hombres incluso a concentraciones séricas equivalentes (167).

Por otra parte los estudios de fase I con moléculas nuevas deben ser regulados de forma diferente a los estudios de bioequivalencia, puesto que son medicamentos que se usan por primera vez en el hombre, mientras que nuestros estudios están basados

en fármacos que ya están comercializados durante al menos 10 años y por tanto existen suficientes datos sobre la seguridad de su uso en voluntarios sanos (132).

Por último, hay que destacar la importancia de un diagnóstico y manejo de los AA y RA homogéneo por parte de todos los investigadores que los evalúan e intentar seguir un mismo criterio a la hora de clasificarlos (125), para que todos los datos sean correctamente clasificados a la hora de realizar los análisis de seguridad, sobre todo si no es el mismo investigador el que evalúe todas las reacciones que pueden aparecer en el desarrollo de un estudio. Por estos motivos, es especialmente importante que la metodología de recogida y evaluación de AA esté bien definida en el protocolo y que los datos de seguridad se recojan en los informes finales y publicaciones de los ensayos de fase I.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

1. Más del 40% de los sujetos que se presenta a un ensayo clínico de bioequivalencia no son incluidos, no existiendo diferencias entre hombres y mujeres.
2. Entre los motivos de exclusión, los hombres presentan más alteraciones en la bioquímica y las mujeres más alteraciones en el hemograma.
3. Las diferencias en los parámetros farmacocinéticos entre hombres y mujeres aparecen en la mayoría de los estudios se deben a la diferencia de peso.
4. La inclusión de ambos sexos no altera la evaluación de la bioequivalencia porque no existen diferencias en el análisis de la bioequivalencia cuando se incluye el factor sexo en el modelo del análisis.
5. Cuando se analizan hombres y mujeres por separado, el número de ensayos que salen bioequivalentes es similar en ambos grupos.
6. La variabilidad de los parámetros cinéticos en hombres y mujeres es similar en el 26% de los estudios. Es mayor en hombres en el 38% y es mayor en mujeres en el 36%.
7. La incidencia de acontecimientos adversos y reacciones adversas son mayores en las mujeres que además presentan un mayor número de reacciones adversas de intensidad moderada que los hombres.
8. El grupo terapéutico que presenta un número más alto de reacciones adversas es el de fármacos del sistema nervioso, siendo el síntoma más frecuente la somnolencia.

CONCLUSIÓN FINAL: Se deben incluir sujetos de ambos sexos en los estudios de bioequivalencia porque no supone ningún problema metodológico ni de seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA:

1. Frezza M, di Pavoda C, Pozzato G, et al. High Blood alcohol levels in women: the role of gastric alcohol dehydrogenase activity and first pass metabolism. *N Engl J Med* 1990;322:95-9.
2. Gorski J, Jones D, Haehner-Daniels B, et al. The contribution of intestinal and hepatic CYP3A to the interaction between midazolam and clarithromycin. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64 (2):133-43.
3. Kates R, Keefe D, Schwartz J, et al. Verapamil disposition kinetics in chronic atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:44-51
4. Krecic-Shepard M, Barnas C, Slimko J, et al. Gender-specific effects on verapamil pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans. *J Clin Pharmacol* 2000;40:219-30.
5. Schuetz E, Furuya K, Schuetz J. Interindividual variation in expression of P-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:1011-8.
6. Van Horn L, Ballew C, Liu K, et al. Diet, body size, and plasma lipids-lipoproteins in young adults: differences by race and sex. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Epidemiol* 1991;133:9-23.
7. Neville MM, Geppert J, Min Y, Grimble G, Crawford MA, Ghebremeskel K. Dietary fat intake, body composition and blood lipids of university men and women. *Nutr Health* 2012;21(3):173-85
8. Ochs H, Greenblatt D, Divol M, et al. Diazepam kinetics in relation to age and sex. *Pharmacology* 1981;23:24-30
9. Greenblatt DJ, Allen MD, Harmatz JS, et al. Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther* 1980;27: 301-12.
10. Greenblatt DJ, Sellers EM, Shader RI. Drug therapy: drug disposition in old age. *N Engl J Med* 1982;306(18):1081-8
11. Verbeeck R, Cardinal JA, Wallace S. Effect of age and sex on the plasma binding of acidic and basic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27:91-7.
12. Beierle I, Meibohm B, Derendorf H. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37:529-47
13. Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs* 1995; 50:222-39.
14. Tanaka E. Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *J Clin Pharm Ther* 1999;24:339-46
15. Fletcher C, Acosta E, Strykowski J. Gender differences in human pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Adolesc Health* 1994;15(8):619-29.
16. Gross J, Friedman R, Azevedo M, et al. Effects of age and sex on glomerular filtration rate measured by ⁵¹Cr-EDTA. *Braz J Med Biol Res* 1992;25:129-34.

17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
18. Gaudry S, Sitar D, Smyth D, et al. Gender and age as factors in the inhibition of renal clearance of amantidine by quinine and quinidine. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:23-7.
19. Lindahl A, Ungell AL, Knutson L, Lennernas H. Characterization of fluids from the stomach and proximal jejunum in men and women. *Pharm Res* 1997;14:497-502.
20. Walle T, Walle K, Mathur RS, Palesch YY, Conradi EC. Propranolol metabolism in normal subjects: association with sex steroid hormones. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:127-32.
21. Yonkers KA, Kando JC, Cole JO, Blumenthal S. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. *Am J Psychiatry* 1992;149: 587-95.
22. Datz FL, Christian PE, Moore J. Gender-related differences in gastric emptying. *J Nucl Med* 1987;28:1204-7.
- 23 Gong G, He Y, Evans AC. Brain connectivity: gender makes a difference. *Neurosciencist* 2011;17(5):575-91
- 24 Morinaga A, Ono K, Takasaki J, Ikeda T, Hirohata M, Yamada M. Effects of sex hormones on Alzheimer's disease-associated β -amyloid oligomer formation in vitro. *Exp Neurol*. 2011 Apr;228(2):298-302
- 25 Carroll JC, Rosario ER, Kreimer S, Villamagna A, Gentzschein E, Stanczyk FZ, Pike CJ. Sex differences in β -amyloid accumulation in 3xTg-AD mice: role of neonatal sex steroid hormone exposure. *Brain Res*. 2010 Dec 17;1366:233-45
- 26 Honjo H, Iwasa K, Kawata M, Fushiki S, Hosoda T, Tatsumi H, Oida N, Mihara M, Hirasugi Y, Yamamoto H, Kikuchi N, Kitawaki J. Progestins and estrogens and Alzheimer's disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005 Feb;93(2-5):305-8
- 27 Honjo H, Iwasa K, Fushiki S, Hosoda T, Tatsumi H, Mihara M, Hirasugi Y, Oida M, Kariya K, Kikuchi N, Kawata M. Estrogen and non-feminizing estrogen for Alzheimer's disease. *Endocr J*. 2003 Aug;50(4):361-7
- 28 Afshan G, Afzal N, Qureshi S. CD4+CD25(hi) regulatory T cells in healthy males and females mediate gender difference in prevalence of autoimmune diseases. *Clin Lab* 2012;58(5-6):567-71
- 29 Airas L. Hormonal and gender-related immune changes in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2015;132(199):62-70)
- 30 Dobruch J, Daneshmand S, Fisch M, Lotan Y, Noon AP, Resnik MJ, Shariat SF, Zlotta AR, Boorjian SA. Gender and bladder cancer: a collaborative review of etiology, biology, and outcomes. *Eur Urol* 2015 Sep 4. pii:S0302-2838(15) 782-4
- 31 Gunda B, Hervé D, Godin O, Bruno M, Reyes S, Alili N, Opherck C, Jouvent E, Düring M, Bousser MG, Dichgans M, Chabriat H. Effects of gender on the phenotype of CADASIL. *Stroke* 2012;43(1):137-41).

- 32** Gijsberts CM, Santema BT, Asselbergs FW, de Kleijn DP, Voskuil M, Agostoni P, Cramer MJ, Vaartjes I, Hoefer IE, Pasterkamp G, den Ruijter HM. Women undergoing coronary angiography for myocardial infarction or who present with multivessel disease have a poorer prognosis than men. *Angiology* 2015 Sep 7. pii: 0003319715604762
- 33** Ahmed B, Lischke S, De Sarno M, Holtermann LA, Straight F, Daureman HL. Gender related differences in predictors of vascular complications: role of vessel size and BMI. *J Thromb Thrombolysis* 2013;36(1):84-90
- 34** Dickerson JA, Nagaraja HN, Raman SV. Gender-related differences in coronary artery dimensions: a volumetric analysis. *Clin Cardiol* 2010;33(2):E44-9
- 35** Egorova N, Vouyouka AG, Quin J, Guillerme S, Moskowitz A, Marin M, Faries PL. Analysis of gender-related differences in lower extremity peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2010;51(2):372-8)
- 36** Kim S, Kim MJ, Kim S, Kang HS, Lim SW, Myung W, Lee Y, Hong CH, Choi SH, Na DL, Seo SW, Ku BD, Kim SY, Kim SY, Jeong JH, Park SA, Carroll BJ, Kim DK. Gender differences in risk factors for transition from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: A CREDOS study. *Compr Psychiatry* 2015;62:114-22
- 37** Pusswald G, Lehrner J, Hagmann M, Dal-Blanco P, Benke T, Loitfelder M, Marksteiner J, Mosbacher J, Ransmayr G, Sanin G, Schmidt R. Gender-specific differences in cognitive profiles of patients with Alzheimer's disease: results of the prospective dementia registry Austria (PRODEM-Austria). *J Alzheimers Dis* 2015 Apr 2
- 38** Picillo M, Erro R, Amboni M, Longo K, Vitale C, Moccia M, Pierro A, Scannapieco S, Santangelo G, Spina E, Orefice G, Barone P, Pellicchia MT. Gender differences in non-motor symptoms in early Parkinson's disease: a 2-years follow-up study on previously untreated patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(8):850-4
- 39** Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Gender differences in disease expression, radiographic damage and disability among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72(4):578-82
- 40** Zilio M, Barbot M, Ceccato F, Camozzi V, Bilora F, Casonato A, Frigo AC, Albiger N, Daidone V, Mazzai L, Mantero F, Scaroni C. Diagnosis and complications of Cushing's disease: gender-related differences. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014;80(3):403-10
- 41** Mombell G, Bosisio R, Calabresi L, Magni P, Pavanello C, Pazzucconi F, Sirtori CR. Gender-related lipid and/or lipoprotein responses to statins in subjects in primary and secondary prevention. *J Clin Lipidol* 2015;9(2):226-33
- 42** Russo G, Pintauro B, Giorda C, Lucisano G, Nicolucci A, Cristofaro MR, Suraci C, Mulas MF, Napoli A, Rossi MC, Manicardi V. Age- and gender-related differences in LDL-Cholesterol management in outpatients with type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol* 2015;2015:957105 doi: 10.1155/2015/957105
- 43** Thurmann PA, Hompesch BC. Influence of gender on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36(11):589-90

- 44 Ho P, Triggs E, Bourne D, Heazlewood V. The effects of age and sex on the disposition of acetylsalicylic acid and its metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 1985;19:675-684
- 45 Kristjansson F. Disposition of alprazolam in human volunteers: differences between genders. *Acta Pharm Nord* 1991;3:249-250
- 46 Thummel KE, O'Shea D, Paine MF, Shen DD, Kunze KL, Perkins JD, et al. Oral first-pass elimination of midazolam involves both gastrointestinal and hepatic CYP3A4-mediated metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:491-502
- 47 de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, et al. Cytochrome P4503A: ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(6):485-505
- 48 Wilson K. Sex-related differences in drug disposition in man. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:189-202
- 49 Yasumori T, Nagata K, Yang Sk, et al. Cytochrome P450 mediated metabolism of diazepam in human and rat: involvement of human CYP2C in N-demethylation in the substrate concentration-dependent manner. *Pharmacogenetics* 1993;3:291-301
- 50 Meibohm B, Beierle I and Derendorf Hartmut. How important are gender differences in pharmacokinetics?. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(5):329-342
- 51 Muck W. Clinical pharmacokinetics of cerivastatin. *Clin Pharmacokinet* 2000;39(2):99-116
- 52 Cholesterol-lowering drug demonstrates gender effect [news brief]. *J Gender Specific Med* 2000;3(1):19
- 53 Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2003;42(2):107-121
- 54 Ronfeld R, Tremaine L, Wilner K. Pharmacokinetics of sertraline and its N-demethyl metabolite in elderly and young male and female volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1997;32S:22-30
- 55 Timmer CJ, Sitsen JM, Delbressine LP. Clinical pharmacokinetics of mirtazapine. *Clin Pharmacokinet* 2000;38(6):461-74
- 56 Hong-Guang X, Xiu C. Sex differences in pharmacokinetics of oral propranolol in healthy Chinese volunteers. *Acta Pharmacologica Sinica* 1995;16(5):468-70
- 57 Martin PD, Dane AL, Nwose OM, Schneck DW and Warwick MJ. No effect of age or gender on the pharmacokinetics of rosuvastatin: A new HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1116-1121
- 58 Koch KM, Palmer JL, Noordin N, Tomlinson JJ and Baidoo C. Sex and age differences in the pharmacokinetics of alosetron. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:238-242
- 59 Risch SC, Huey LY, Janowsky DS. Plasma levels of tricyclic antidepressants and clinical efficacy: review of the literature. Part II. *J Clin Psychiatry* 1979;46:58-69
- 60 Davidson J, Peltron S. Forms of atypical depression and their response to antidepressant drugs. *Psychiatry Res* 1986; 17:87-95

- 61** Klompenhouwer J, Fekkes D, van Hulst AM et al. Seasonal variations in binding of 3H-paroxetine to blood platelets in healthy volunteers: indications for gender difference. *Biol Psychiatry* 1990;28:509-17
- 62** Kitler ME. Coronary disease: are there gender differences?. *Eur Heart J* 1994;15:409-17
- 63** Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochem Pharmacol* 1992;44:275-83
- 64** Bonate PL. Gender-related differences in xenobiotic metabolism. *J Clin Pharmacol* 1991;31:684-90
- 65** Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *J Women's Health* 2005;14(1):19-29
- 66** Zopf Y et al. Women encounter ADRs more often than do men. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(10):999-1004
- 67** Pinnow E et al. Increasing participation of women in early phase clinical trials approved by the FDA. *Women's Health Issues* 2009;19:89-93
- 68** Kahn SE et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from a Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008;31(5):845-51
- 69** U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. "General Considerations for the Clinical Evaluation of Drugs in Infants and Children". (FDA-77-3040). Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1977
- 70** U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs. *Federal Register*. 1993 Jul 22;58(139):39406-16
- 71** The Investigational New Drug Applications and New Drugs Applications Regulation. *Federal Register*. 1998 Feb 1;63:6854-62
- 72** Investigational New Drug Applications: Amendment to Clinical Hold Regulations for Products Intended for Life-Threatening Diseases and Conditions. *Federal Register*. 2011 Jun 1;65:34963-71
- 73** CORDIS: Servicio de Información Comunitario sobre Investigación y Desarrollo. La representación insuficiente de las mujeres en ensayos clínicos perjudica su atención sanitaria. Bruselas oficina de publicaciones de las Comunidades Europeas.[citado el: 2007-03-08]. Disponible en: http://cordis.europa.eu/fetch?CALLER=ES_NEWS&ACTION=D&DOC=33&CAT=NEWS&QUERY=1190016248372&RCN=27270
- 74** Women's Participation in Clinical Trials and Gender- Related Labeling: A Review of New Molecular Entities Approved 1995-1999. FDA. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/reports/womens_health/women_clin_trials.htm
- 75** Agencia Europea de Medicamentos. Directriz EMEA/CHMP/3916/2005-ICH - Gender considerations in the Conduct of Clinical Trials. Bruselas: Agencia Europea de Medicamentos; 2005

- 76** Agencia Europea de Medicamentos. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/498145/2006. Reflection paper on gender differences in cardiovascular diseases. Bruselas: Agencia Europea de Medicamentos; 2006
- 77** N. Laguna-Goya & F. de Andres-Trelles. Participación de las mujeres en los ensayos clínicos según los informes de la agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 2007. *Rev Esp Salud Pública* 2008;82:343-350.
- 78** N. Laguna-Goya & F. de Andres-Trelles. Sex as a variable in medicines assessment reports for licensing in the European Union. Can gender bias be excluded?. *Eur J Clin Pharmacol*
- 79** Bisilliat J. Introducing the gender perspective in national essential drug programmes. Department of Essential Drugs and Medicines Policy. Ginebra: World Health Organization; 2001
- 80** Conferencia Internacional de Armonización. Directriz armonizada tripartito ICH, Structure and Content of Clinical Study Reports. Note for Guidance on Structure and Content of Clinical Study Reports, E3. Current Step 4 versión. 30 Noviembre 1995
- 81** Conferencia Internacional de Armonización. Directriz armonizada tripartito ICH, General Considerations for Clinical Trials, Note for Guidance on General Considerations for Clinical Trials, E8. Current Step 4 versión. 17 Julio 1997
- 82** García Calvente MM. Políticas de investigación en salud. Guía de recomendaciones para la incorporación de la perspectiva de género. EASP. Ministerio de Sanidad y Consumo Observatorio de Salud de la Mujer. Disponible en: http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/e02_t01.htm
- 83** Boletín Oficial del Estado. Ley Orgánica 3/2007, de 22 de marzo, para la igualdad efectiva de mujeres y hombres. BOE núm 71 de 23/03/2007
- 84** Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos BOE núm 33 del 07/02/2004
- 85** Chilet Rosell E, Ruiz Cantero MT, Laguna-Goya N, De Andrés Rodríguez-Trelles F y Grupo de trabajo para el estudio de la inclusión de Mujeres en los Ensayos Clínicos, y análisis de Género de los mismos. Recomendaciones para el estudio y evaluación de las diferencias de género en los ensayos clínicos de fármacos en España. *Med Clin* 2010;135(3):130–134
- 86** Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of Clinical Trials*. London: Mosby, 1996
- 87** Van Helmont JA. *Oriatrike or physick refined: the common errors therein refuted and the whole are reformed and rectified*. London. Lodiwick-Loyd, 1662:p.526
- 88** Lind J. *A Treatise of the scurvy in three parts, containing an inquiry into the nature, causes, and cure of that disease, together with a critical and chronological hew of what has been published on the subject*. Edinburgh, Scotland: Sands, Murray, and Cochran; 1753
- 89** Fibiger J. Om Serumbehandling at Difteri. *Hospitalstidende* 1898;6:337-350

- 90** Fisher RA. The arrangement of field experiments. *Journal of the Ministry of Agriculture* 1926;33:503-513
- 91** Hill AB. Suspended judgement. *Memories of the British Streptomycin Trial in Tuberculosis. The first randomised clinical trial.* *Cont Clin Tr* 1990;11:77-79
- 92** National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Belmont Report. *Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research.* Washington, D.C.: Government Printing Office, 1978. (DHEW publication no. (OS) 78-0012)
- 93** The Nuremberg Code (1947) In: Mitscherlich A, Mielke F. *Doctors of infamy: the story of the Nazi medical crimes.* New York: Schuman, 1949: xxiii-xxv
- 94** WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the: 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975; 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983; 41st WMA General Assembly, Hong Kong, September 1989; 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996; 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000 ; 53rd WMA General Assembly, Washington DC, USA, October 2002 (Note of Clarification added); 55th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 2004 (Note of Clarification added); 59th WMA General Assembly, Seoul, Republic of Korea, October 2008; 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013
- 95** Reorganization Plan 1 of 1953. TITLE 5 - Government Organization and Employees. TITLE 5 – Appendix. Reorganization Plans. Reorganization Plan NO. 1 OF 1953. Prepared by the President and transmitted to the Senate and the House of Representatives in Congress assembled, March 12, 1953, pursuant to the provisions of the Reorganization Act of 1949, approved June 20, 1949, as amended (see 5 U.S.C. 901 et seq.). Department of Health, Education, and Welfare
- 96** Boletín Oficial del Estado. REAL DECRETO 1369/2000, de 19 de julio, por el que se modifica el Real Decreto 822/1993, de 28 de mayo, por el que se establecen los principios de buenas prácticas de laboratorio y su aplicación en la realización de estudios no clínicos sobre sustancias y productos químicos
- 97** Guideline on Good Clinical Practice (consolidated guideline) (CPMP/ICH/135/95). Adopted for coming into force 17 January 1997
- 98** Good Clinical Practice for Trials on Medicinal Products in the European Community (III/3976/88), adopted May 1990
- 99** Directiva de la Comisión 91/507/CEE de 19 de julio de 1991 por la que se modifica el Anexo de la Directiva 75/318/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros sobre normas y protocolos analíticos, toxicofarmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos
- 100** Boletín Oficial del Estado. Ley 25/1990, de 20 diciembre, del Medicamento
- 101** Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos

- 102** Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001 relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano
- 103** Boletín Oficial del Estado. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal
- 104** Boletín Oficial del Estado. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica
- 105** Boletín Oficial del Estado. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios
- 106** Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos
- 107** Boletín Oficial del Estado. Orden SCO/256/2007, de 5 de febrero, por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano
- 108** Kallen A and Larsson P. On the definition of therapeutic equivalence. *Drug Inf J* 2000;34:349-354
- 109** Boletín Oficial del Estado. Ley 13/1996, de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social
- 110** Henney J. From the Food and Drug Administration: Review of Generic Bioequivalence Studies. *JAMA* 1999;282:1995
- 111** EMA (European Medicines Agency). Pharmacokinetic Studies in Man (3CC3A, 1987). Legislative basis: Directive 75/318/EEC as amended. Previous titles/other references: None. Additional Notes: This note for guidance concerns the application of Part 4, section D, 2 of the Annex to Directive 75/318/EEC as amended with a view to the granting of a marketing authorisation for a medicinal product. It is intended to assist applicants in the interpretation of the Directive with respect to the specific problems of pharmacokinetic studies, including metabolism, in healthy volunteers and patients. October 1988
- 112** EMA (European Medicines Agency). Pharmacokinetic studies in man. 3CC3A. October 1998
- 113** EMA (European Medicines Agency). EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr * Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation). 28 July 1999
- 114** EMA (European Medicines Agency). EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr ** Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 20 January 2010

- 115** EMA (European Medicines Agency). EMA/CHMP/600958/2010/Corr.* Committee of Medicines for Human Use (CHMP) Appendix IV of the Guideline on the Investigation on Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1): Presentation of Biopharmaceutical and Bioanalytical Data in Module 2.7.1. 17 November 2011
- 116** EMA (European Medicines Agency). EMA/CHMP/618604/2008 Rev. 9. Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Pharmacokinetics Working Party (PKWP). Questions & Answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party. 02 May 2014
- 117** EMA (European Medicines Agency). EMA/CHMP/EWP/280/96 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1). 20 November 2014
- 118** FDA (Food and Drugs Administration). Division of bioequivalence. Office of Generic Drugs. Statistical procedures for bioequivalence studies using a standard two-treatment crossover design. Guidance for Industry. Rockville;1992
- 119** FDA (Food and Drugs Administration). US Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). In vivo bioequivalence studies based on population and individual approaches. Draft Guidance. October 1997
- 120** FDA (Food and Drugs Administration). US Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Average, Population and individual approaches to establishing bioequivalence. Draft Guidance. August 1999
- 121** FDA (Food and Drugs Administration). US Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies immediate-released solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system. Guidance for Industry. August 2000a
- 122** FDA (Food and Drugs Administration). US Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products: General considerations. Guidance for Industry. October 2000b
- 123** FDA (Food and Drugs Administration). US Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Statistical approaches to establishing bioequivalence. Guidance for Industry. January 2001
- 124** US Department of Health and Human Services. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products: general considerations. March 2003
- 125** Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet 2000; 356:1255-59
- 126** Lutfullin A, Kuhlmann J and Wensing G. Adverse events in volunteers participating in Phase I clinical trials: a single-center five-year survey in 1559 subjects. Int J Clin Phar Ther 2005; 43:217-226

- 127** Sibille M, Deigat N, Durieu I, Guillaumont M, Morel D, Bienvenu J, Massignon D, Vital Durand D. Laboratory data in healthy volunteers: reference values, reference changes, screening and laboratory adverse event limits in Phase I clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:13-19
- 128** Sibille M, Deigat N, Janin A, Kirkesseli S, Durand DV. Adverse events in phase-I studies: a report in 1015 healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54:13-20
- 129** Sibille M, Bresson V, Janin A, Boutouyrie B, Rey J, Durand DV. Critical limits to define a lab adverse event during phase I studies: a study in 1134 subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52:81-86
- 130** Hermann R, Heger-Mahn D, Mahler M, Seibert-Grafe M, Klipping C, Breithaupt-Grögler K, de Mey C. Adverse events and discomfort in studies on healthy subjects: the volunteer's perspective. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53:207-214
- 131** Sibille M, Deigat N, Olagnier V, Durand DV, Levrat R. Adverse events in phase one studies: a study in 430 healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42:389-93
- 132** Mayor S. Inquiry into adverse events in trial blames drug, not study design. *BMJ* 2006; 332:683
- 133** Johnson RA, Rid A, Emanuel E, Wendler D. Risks of phase I research with healthy participants: A systematic review. *Clin Trials* 2015 Sep 8. pii:1740774515602868 [Epub ahead of print]
- 134** Emanuel EJ, Bedarida G, Macci K, Gabler NB, Rid A, Wendler D. Quantifying the risks of non-oncology phase I research in healthy volunteers: meta-analysis of phase I studies. *BMJ* 2015;350:h3271
- 135** Chen ML, Lee SC, Ng MJ, Schuirmann DJ, Lesko LJ and Williams RL. Pharmacokinetics analysis of bioequivalence trials: implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:510-521
- 136** Koren G, Nordeng H and MacLeod S. Gender differences in drug bioequivalence: Time to rethink practices. *Clin Pharmacol Ther* 2013;93(3):260-262
- 137** US Government Accountability Office (GAO), 2010. Washington, DC, 20548. Drug safety: most drugs withdrawn in recent years had greater health risks for women <http://www.gao/new.items/d01286r.pdf>> Accessed 31 May 2012.
- 138** ATC/DDD Index 2006. Centro Colaborador de la OMS en Metodología Estadística sobre Medicamentos (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology). <http://www.whocc.no/atcddd/>
- 139** Karch FE, Lasagna L. Towards the operational identification of adverse drug reaction. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 247
- 140** Shtasel DL, Gur RE, Mozley PD, Richards J, Taleff MM, Heimberg C, Gallacher F, Gur RC. Volunteers for biomedical research Recruitment and screening of normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(11):1022-1025
- 141** Watson N, Wyld PJ. The importance of general practitioner information in selection of volunteers for clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 1992;33:197-199

- 142** Hutson WR, Roehrkasse RL, Wald A. Influence of gender and menopause on gastric emptying and motility. *Gastroenterology* 1989; 96:11-17
- 143** Kashuba AD, Nafziger AN. Physiological changes during the menstrual cycle and their effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. *Clin Pharmacokinetic* 1998; 34:203-218
- 144** Ala S, Zanad F, Shiran MR. Population pharmacokinetics of omeprazole in a random Iranian population. *Caspian J Intern Med* 2013;4(3):712-716
- 145** Fujita Y, Yamada Y, Kusama M, Yamauchi T, Kamon J, Kadowaki T, Iga T. Sex differences in the pharmacokinetics of pioglitazone in rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2003;136(1):85-94
- 146** Gibson DM, Bron NJ, Richens A, Hounsflow NJ, Sedman AJ, Whitfield LR. Effect of age and gender on pharmacokinetics of atorvastatin in humans. *J Clin Pharmacol* 1996;36(3):242-6
- 147** McCune JS, Lindley C, Decker JL, Williamson KM, Meadowcroft AM, Graff D, et al. Lack of gender differences and large intrasubject variability in cytochrome P450 activity measured by phenotyping with dextromethorphan. *J Clin Pharmacol* 2001;41:723-31
- 148** Spina E, Scordo MG. Clinically significant drug interactions with antidepressants in the elderly. *Drugs Aging* 2002; 19:299-320
- 149** Bebia Z, Buch SC, Wilson JW, Frye RF, Romkes M, Cecchetti A, Chaves-Gnecco and Branch RA. Bioequivalence revisited: Influence of age and sex on CYP enzymes.
- 150** Jochmann N, Stangl K, Garbe E, Baumann G, Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 2005;26(16):1585-95
- 151** Ueno k, Sato H. Sex-related differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-hypertensive drugs. *Hypertens Res* 2012; 35(3):245-50
- 152** Yukawa E, Honda T, Ohdo S, Higuchi S, Aoyama T. Population-based investigation of relative clearance of digoxin in Japanese patients by multiple trough screen analysis: an update. *J Clin Pharmacol* 1997;37(2):92-100
- 153** Lee LS, Chan LN. Evaluation of a sex-based difference in the pharmacokinetics of digoxin. *Pharmacotherapy* 2006;26(1):44-50
- 154** Takayama F, Saito K, Ishii Y, Shiratori K, Ohtawa M. Sex difference in the stereoselective metabolism of a new dihydropyridine calcium channel blocker, in rat studies in vivo and in vitro. *Xenobiotica* 1991;21(5):557-68
- 155** Werner U, Werner D, Heinbüchner S, Graf B, Ince H, Kische S, Thürmann P, König J, Fromm MF, Zolk O. Gender is an important determinant of the disposition of the loop diuretic torasemide. *J Clin Pharmacol* 2010;50(2):160-8
- 156** Knights KM, McLean CF, Tonkin AL, Miners JO. Lack of effect of gender and oral contraceptive steroids on the pharmacokinetics of (R)-ibuprofen in humans. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40(2):153-6

- 157** Almeida S, Portolés A, Terleira A, Filipe A, Cea E, Caturla MC. Comparative bioavailability /bioequivalence of two different sertraline formulations: a randomised, 2-period x 2-sequence, crossover clinical trial in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* 2005;55(4):191-7
- 158** Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet* 1997;32 Suppl 1:1-21
- 159** Hildebrandt MG, Steyeberg EW, Stage KB, Passchier J, Kragh-Soerensen P; Danish University Antidepressant Group. Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants? *Am J Psychiatry* 2003;160(9):1643-50
- 160** Bigos KL, Pollock BG, Coley KC, et al. Sex, race, and smoking impact olanzapine exposure. *J Clin Pharmacol* 2008;48:157-165
- 161** Kelly C, McCreadie RG. Smoking habits, current symptoms, and premorbid characteristics of schizophrenic patients in Nithsdale, Scotland. *Am J Psychiatry* 1999;156:1751-1757
- 162** Weiss U, Marksteiner J, Kemmler G, Saria A, Aichhorn W. Effects of age and sex on olanzapine plasma concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:570-574
- 163** Aichhorn W, Weiss U, Marksteiner J, et al. Influence of age and gender on risperidone plasma concentrations. *J Psychopharmacol* 2005;181-182:299-303
- 164** Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, et al. Age and gender effects on olanzapine and risperidone concentrations in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17:665-674
- 165** Wood SG, John BA, Chasseaud LF et al. The metabolism and pharmacokinetics of 14C-cetirizine in humans. *Ann Allergy* 1987; 59: 31-34
- 166** Miller MA. Gender-based differences in the toxicity of pharmaceuticals—the Food and Drug Administration’s perspective. *Int J Toxicol* 2001;20(3):149-52
- 167** Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001;2(6):349-51

ANEXO

Tabla S1. Principales parámetros farmacocinéticos estratificados por sexo.

PANTOPRAZOL (AYUNAS)					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	6423,74	3864,54	7228,13	2819,78	0,2539
AUCtdp	12532,98	8258,05	10312,91	3681,27	0,5389
Cmax (ng/mL)	2316,42	669,64	3241,75	916,47	0,001
Cmaxdp	4464,66	1350,64	4656,21	1265,61	0,5836
Tmax (h)	3,08	1,13	2,86	0,88	0,4962
Vm (h)	1,49	0,76	1,14	0,34	0,1152
Clp (l/h/kg)	0,11	0,06	0,11	0,04	0,5079
Vdp (l/kg)	0,18	0,05	0,16	0,04	0,0742
N	18		18		
PANTOPRAZOL (COMIDA)					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	9463,8543	7049,7672	8633,9242	3323,5003	0,8238
AUCtdp	18233,5007	13421,8873	12784,6638	5405,4322	0,2218
Cmax (ng/mL)	2065,2268	647,6223	1857,3917	819,9068	0,256
Cmaxdp	4006,3162	1288,5168	2748,5116	1280,0902	0,0203
Tmax (h)	5,3571	1,5145	6,6667	1,9228	0,0186
Vm (h)	1,6825	1,6175	1,2008	0,314	0,2707
Clp (l/h/kg)	72,1562	37,1398	107,4217	102,4079	0,23
Vdp (l/kg)	132,3473	42,4191	219,3597	317,4669	0,6765
N	18		18		
PANTOPRAZOL (COMIDA)					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	4561,6151	2290,6814	4545,344	2265,1869	0,8324
AUCtdp	8198,2559	4149,1632	6494,2256	2915,4536	0,132
Cmax (ng/mL)	2590,7391	692,7622	2704,1793	822,2307	0,8296
Cmaxdp	4630,7005	1205,1832	3865,1771	1085,5936	0,0101
Tmax (h)	5,587	1,561	8,3977	4,341	0,0003
Vm (h)	1,299	0,5434	1,218	0,664	0,5059
Clp (l/h/kg)	153,0536	74,0461	170,6384	55,6829	0,1893
Vdp (l/kg)	248,1971	106,4243	281,0049	170,5813	0,2289
N	24		24		
RABEPRAZOL (AYUNAS)					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	829,5014	321,3431	1105,5671	380,8388	0,0089
AUCtdp	3190,3612	1314,5931	3012,0673	1275,6349	0,6627
Cmax (ng/mL)	479,0522	153,7399	638,3126	215,4631	0,0083
Cmaxdp	1863,8956	700,897	1743,8151	741,798	0,8871
Tmax (h)	3,5972	1,2411	3,7353	1,0018	0,3146
Vm (h)	1,2306	0,6268	1,3912	0,6716	0,367
Clp (l/h/kg)	365,6207	148,2466	322,3781	127,0278	0,664
Vdp (l/kg)	571,0678	186,3274	607,6143	326,9196	0,4146
N	18		18		

RABEPRAZOL (COMIDA)					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	1036,6213	360,2092	1041,2543	428,9945	0,9864
AUCtdp	3911,8067	1543,6436	2708,9751	1480,5397	0,1924
Cmax (ng/mL)	634,6284	168,8965	727,9373	323,3481	0,3478
Cmaxdp	2374,7585	715,0764	1880,2909	1069,8891	0,4381
Tmax (h)	6,8684	3,3444	7,55	2,8386	0,3014
Vm (h)	2,2982	1,4849	2,008	1,4917	0,3588
Clp (l/h/kg)	312,4676	197,0437	336,639	206,3102	0,1883
Vdp (l/kg)	912,8945	610,9992	808,6797	558,8335	0,8578
N	18		18		
OMEPRAZOL (AYUNAS)					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	2301,8871	2299,2513	2002,3053	1480,923	0,9132
AUCtdp	4343,6656	5153,0916	2901,7768	2097,2836	0,3993
Cmax (ng/mL)	858,7847	451,1409	999,0881	467,844	0,2929
Cmaxdp	1550,8787	980,2309	1449,8119	658,8246	0,6063
Tmax (h)	2,0659	0,8911	1,8447	0,7825	0,379
Vm (h)	1,2594	0,7745	0,9569	0,3954	0,1827
Clp (l/h/kg)	0,4711	0,4278	0,5281	0,3064	0,3789
Vdp (l/kg)	0,578	0,3532	0,5991	0,2614	0,778
N	36		36		
OMEPRAZOL (COMIDA)					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	2110,2108	2244,4825	1691,4007	1396,8554	N.D.
AUCtdp	4229,5248	5071,1895	2461,6929	2039,6677	N.D.
Cmax (ng/mL)	725,0172	467,1999	640,1749	377,1439	N.D.
Cmaxdp	1382,3547	933,9079	938,2826	566,5425	N.D.
Tmax (h)	4,4653	1,3823	5,3958	1,9858	N.D.
Vm (h)	1,2606	0,8001	1,2583	0,8088	N.D.
Clp (l/h/kg)	0,5685	0,4934	0,6858	0,6084	N.D.
Vdp (l/kg)	0,7545	0,7914	1,2104	1,6216	N.D.
N	36		36		
PIOGLITAZONA					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	10545,3376	4393,2714	8792,5656	2338,7417	0,2097
AUCtdp	20153,3272	10399,1473	22697,6804	6302,873	0,2578
Cmax (ng/mL)	1041,9765	334,1497	1014,7253	310,6722	0,8542
Cmaxdp	1984,5866	813,9076	2624,0405	841,3824	0,0236
Tmax (h)	2,1753	1,2397	1,4389	1,0039	0,0035
Vm (h)	18,6018	11,4662	11,4717	6,8277	0,0074
Clp (l/h/kg)	4,8997	2,6766	4,4831	1,1144	0,323
Vdp (l/kg)	128,324	98,0432	75,7954	56,0222	0,005
N	18		18		

METABOLITO_PIOGLITAZONA					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	20126,9111	4081,7297	22966,4953	7810,9622	0,2702
AUCtdp	52194,2226	11972,4276	46021,4633	14585,1896	0,1201
Cmax (ng/mL)	1015,6213	261,6713	886,947	294,6704	0,3459
Cmaxdp	391,9969	93,7027	441,1618	149,2859	0,1051
Tmax (h)	14,7778	7,7242	15,5294	8,4575	0,799
Vm (h)	25,2008	7,1479	29,2988	10,8546	0,1055
Clp (l/h/kg)	1,8104	0,4879	2,097	0,7495	0,2316
Vdp (l/kg)	64,4234	19,1513	86,4165	38,5434	0,0234
N	18		18		
CINITAPRIDA					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	2205,26	971,51	3816,99	2868,94	0,0324
AUCtdp	167060,35	71846,76	230143,21	177513,94	0,2946
Cmax (ng/mL)	986,90	435,81	1276,96	485,03	0,0552
Cmaxdp	74819,75	31758,33	78068,87	31197,85	0,7572
Tmax (h)	0,96	0,26	0,95	0,21	0,9937
Vm (h)	6,46	8,97	13,27	13,71	0,0414
Clp (l/h/kg)	6372,04	2753,40	5893,65	3965,66	0,3201
Vdp (l/kg)	43346,01	39466,42	62740,47	35048,56	0,0125
N	17		19		
ATORVASTATINA 40 mg					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	71,66	22,17	116,01	42,26	0,0001
AUCtdp	138,35	42,48	167,03	61,23	0,0417
Cmax (ng/mL)	9,90	3,67	16,60	9,21	0,0012
Cmaxdp	19,27	7,80	24,02	13,92	0,1936
Tmax (h)	1,63	1,50	1,87	1,73	0,6510
Vm (h)	8,12	2,29	7,71	2,95	0,8732
Clp (l/h/kg)	6,93	1,78	6,32	2,12	0,0985
Vdp (l/kg)	79,30	24,78	66,81	25,92	0,0729
N	18		18		
ATORVASTATINA 80 mg (1)					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	206,80	96,67	191,04	93,42	0,504
AUCtdp	196,23	101,08	142,45	81,38	0,0181
Cmax (ng/mL)	51,58	29,95	61,43	36,84	0,1295
Cmaxdp	49,07	31,60	45,63	27,98	0,7611
Tmax (h)	1,20	0,79	1,09	0,73	0,6068
Vm (h)	7,21	2,72	5,34	1,67	0,0018
Clp (l/h/kg)	6,11	2,88	8,30	3,18	0,0141
Vdp (l/kg)	61,32	37,88	62,74	30,99	0,6717
N	27		21		

ATORVASTATINA 80 mg (2)					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	136,87	64,74	179,20	69,44	0,0226
AUCtdp	126,77	54,29	135,11	54,88	0,7303
Cmax (ng/mL)	34,23	16,51	46,15	18,87	0,0046
Cmaxdp	31,74	14,03	34,54	14,64	0,4656
Tmax (h)	0,91	0,62	1,36	1,05	0,0226
Vm (h)	6,86	3,58	5,31	2,13	0,7303
Clp (l/h/kg)	8,44	2,85	8,81	5,28	0,0046
Vdp (l/kg)	81,14	45,23	62,51	30,61	0,4656
N	24		24		
ATORVASTATINA 80 mg (3)					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	167,44	94,08	230,59	100,21	0,0124
AUCtdp	156,33	85,19	168,96	73,86	0,4964
Cmax (ng/mL)	41,65	22,05	62,22	38,86	0,0110
Cmaxdp	39,03	20,46	45,41	27,73	0,4328
Tmax (h)	0,93	0,62	1,48	1,17	0,0061
Vm (h)	6,76	2,19	5,79	1,74	0,0897
Clp (l/h/kg)	71,92	37,20	58,47	42,14	0,5095
Vdp (l/kg)	7,86	4,19	7,18	4,47	0,0436
N	24		24		
ORTO-HIDROXI-ATORVASTATINA 80 mg (2)					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	282,74	103,17	310,74	139,10	0,4037
AUCtdp	268,31	109,71	230,09	108,53	0,2116
Cmax (ng/mL)	46,48	24,96	59,42	37,80	0,0763
Cmaxdp	44,14	25,30	44,31	28,47	0,9294
Tmax (h)	1,53	0,81	1,60	1,20	0,8934
Vm (h)	8,25	2,20	6,75	1,86	0,0044
Clp (l/h/kg)	4,33	2,01	4,96	1,80	0,1688
Vdp (l/kg)	52,16	35,35	47,58	22,03	0,7251
N	27		21		
ORTO-HIDROXI-ATORVASTATINA 80 mg (3)					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	193.82	81.20	283.31	98.10	0.0226
AUCtdp	180.56	70.53	212.64	76.39	0.7303
Cmax (ng/mL)	27.92	14.41	45.71	19.80	0.0046
Cmaxdp	26.05	13.04	33.81	14.09	0.4656
Tmax (h)	1.44	1.04	1.95	1.31	0.0226
Vm (h)	8.11	2.42	7.33	2.37	0.73303
Clp (l/h/kg)	6.10	2.19	5.23	2.03	0.0046
Vdp (l/kg)	5342.47	2442.68	3263.63	1680.01	0.4656
N	24		24		

ORTO-HIDROXI-ATORVASTATINA 80 mg (4)					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	370,87	128,32	239,50	103,59	0,0001
AUCtdp	271,16	91,04	223,82	95,88	0,0554
Cmax (ng/mL)	62,47	44,15	38,10	21,75	0,0021
Cmaxdp	45,53	31,26	35,69	20,84	0,1344
Tmax (h)	1,91	1,24	1,31	0,78	0,0056
Vm (h)	7,41	1,94	8,15	2,56	0,2667
Clp (l/h/kg)	44725,99	30746,11	58651,76	33467,44	0,0050
Vdp (l/kg)	4194,25	2081,01	5126,19	2240,22	0,0701
N	24		24		
DIGOXINA					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	31,15	5,16	34,67	9,06	0,2094
AUCtdp	9266,21	1456,70	8177,95	2182,14	0,0090
Cmax (ng/mL)	1,58	0,54	1,82	0,55	0,1437
Cmaxdp	464,64	141,47	430,06	130,75	0,4273
Tmax (h)	1,04	0,46	1	0,35	0,7692
Vm (h)	96,61	28,67	95,9	50,24	0,3703
Clp (l/h/kg)	73,54	22,09	87,3	35,64	0,0813
Vdp (l/kg)	9766,30	2556,88	10525,67	3236,78	0,3817
N	20		20		
FLUNARIZINA					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	363,02	243,13	495,61	248,4	0,1425
AUCtdp	2717,70	1899,55	2789,04	1261,4	0,6699
Cmax (ng/mL)	20,25	8,59	27,18	10,48	0,0348
Cmaxdp	150,88	66,23	154,21	52,87	0,7630
Tmax (h)	2,52	0,81	2,72	1,05	0,4464
Vm (h)	312,73	333,95	506,06	344,64	0,0288
Clp (l/h/kg)	0,48	0,36	0,37	0,32	0,4076
Vdp (l/kg)	113,12	61,62	171,8	59,03	0,0012
N	15		15		
S-LERCANIDIPINO					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	10827,88	8483,29	17721,11	8705,29	0,0010
AUCtdp	41495,08	34441,46	52006,64	24469,06	0,0340
Cmax (ng/mL)	3814,69	3586,80	5583,86	2300,98	0,0014
Cmaxdp	14601,97	14742,52	16460	6523,83	0,0578
Tmax (h)	1,46	0,62	1,9	0,86	0,0140
Vm (h)	5,62	2,80	7,28	2,77	0,0645
Clp (l/h/kg)	33,65	20,43	22,59	11,08	0,0472
Vdp (l/kg)	243,01	145,51	214,54	100,48	0,3882
N	18		18		

R-LERCANIDIPINO					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	10897,14	8834,21	14858,18	7370,54	0,0113
AUCtdp	41977,15	35929,05	43634,43	20649,5	0,2171
Cmax (ng/mL)	3344,87	2997,91	4903,16	2069,94	0,0017
Cmaxdp	12849,07	12343,19	14472,58	5987,25	0,0590
Tmax (h)	1,48	0,71	1,98	0,86	0,0019
Vm (h)	7,36	3,03	8,32	2,07	0,1382
Clp (l/h/kg)	34,86	21,98	26,37	11,32	0,2803
Vdp (l/kg)	352,16	241,47	313,7	155,2	0,6607
N	18		18		
AMLODIPINO (1)					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	210,34	79,09	221,15	73,27	0,6448
AUCtdp	1604,72	566,91	1316,26	446,49	0,0957
Cmax (ng/mL)	5,70	1,59	6,44	1,81	0,2477
Cmaxdp	43,59	11,94	38,23	10,46	0,1138
Tmax (h)	6,31	2,10	6,72	2,19	0,4395
Vm (h)	40,15	14,59	34,68	19,29	0,0952
Clp (l/h/kg)	0,65	0,27	0,80	0,28	0,5293
Vdp (l/kg)	35,88	18,34	37,03	13,54	0,0653
N	18		18		
AMLODIPINO (2)					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	205357,60	39439,96	248702,9	58566,99	0,0089
AUCtdp	1506581,49	255901,98	1471205,9	334165,69	0,5706
Cmax (ng/mL)	4574,38	853,20	5674,14	1105,46	0,0009
Cmaxdp	33502,69	5188,63	33577,48	6333,48	0,9503
Tmax (h)	6,64	1,78	7,08	2,1	0,4605
Vm (h)	39,42	5,51	34,55	5,77	0,0062
Clp (l/h/kg)	645,85	109,90	692,03	175,69	0,4207
Vdp (l/kg)	36390,01	6094,34	33627,77	6314,77	0,1358
N	18		18		
TORASEMIDA					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	3961,98	1450,26	2448,59	784,38	0,0034
AUCtdp	23572,65	7365,01	17777,81	4625,70	0,0478
Cmax (ng/mL)	1870,16	511,24	1331,28	327,19	0,0054
Cmaxdp	11181,31	2669,49	9686,03	2072,62	0,1717
Tmax (h)	0,74	0,28	0,76	0,30	0,8359
Vm (h)	3,54	1,16	2,77	0,76	0,0382
Clp (l/h/kg)	44,79	13,55	58,13	15,60	0,0469
Vdp (l/kg)	214,74	57,01	226,21	66,46	0,4449
N	12		12		

CANDESARTAN					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	2670,52	655,66	3136,72	826,82	0,1046
AUCtdp	5961,22	1640,46	5666,83	1301,25	0,3710
Cmax (ng/mL)	203,04	61,75	264,36	84,96	0,0174
Cmaxdp	459,27	172,61	478,46	144,88	0,7040
Tmax (h)	4,33	1,65	4,75	1,38	0,1585
Vm (h)	11,58	5,34	10,70	3,09	0,6150
Clp (l/h/kg)	0,17	0,04	0,17	0,04	0,2987
Vdp (l/kg)	2,70	1,10	2,67	0,85	0,7567
N	19		17		
LOSARTAN					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	441,20	191,93	504,91	189,34	0,0690
AUCtdp	666,02	266,68	624,56	258,21	0,8551
Cmax (ng/mL)	234,14	140,81	286,51	182,16	0,2024
Cmaxdp	353,77	202,41	352,68	226,74	0,9893
Tmax (h)	1,24	0,87	1,22	0,77	0,3294
Vm (h)	2,51	0,98	2,38	0,66	0,3578
Clp (l/h/kg)	1,66	0,58	1,82	0,78	0,9006
Vdp (l/kg)	5,86	2,47	6,00	2,35	0,4047
N	18		18		
E3174 (METABOLITO DE LOSARTAN)					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	1631,07	681,84	2083,58	596,42	0,0597
AUCtdp	2503,54	1070,28	2548,88	746,57	0,9262
Cmax (ng/mL)	197,40	86,24	301,19	143,93	0,0454
Cmaxdp	302,44	133,56	364,28	160,01	0,5403
Tmax (h)	3,51	1,42	3,74	1,20	0,8314
Vm (h)	4,65	1,36	4,79	0,52	0,838
Clp (l/h/kg)	0,37	0,14	0,41	0,12	0,8946
Vdp (l/kg)	2,70	1,23	2,84	0,89	0,9667
N	18		18		
TELMISARTAN					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	1976,0541	1347,5815	2798,4221	2159,4568	0,1178
AUCtdp	1886,1415	1366,8028	2123,1199	1692,8927	0,6354
Cmax (ng/mL)	263,775	154,8786	558,1877	406,2093	0,0017
Cmaxdp	245,8434	148,3264	404,2964	271,4727	0,0237
Tmax (h)	25,383	10,27	31,9042	18,4637	0,7602
Vm (h)	1,2555	0,7509	1,3573	1,0559	0,2361
Clp (l/h/kg)	0,0285	0,0225	0,0265	0,0199	0,6866
Vdp (l/kg)	0,7629	0,5568	0,6633	0,4809	0,4772
N	48		48		

VALSARTAN 160 mg					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	26753,28	11559,67	23392,47	10509,61	0,3043
AUCtdp	9158,49	4325,25	10731,13	5003,04	0,3799
Cmax (ng/mL)	3329,20	1457,75	2916,51	1344,99	0,3284
Cmaxdp	1137,58	542,50	1336,99	618,16	0,4297
Tmax (h)	3,44	1,40	3,24	1,46	0,5115
Vm (h)	9,79	2,42	10,29	3,61	0,6726
Clp (l/h/kg)	0,12	0,07	0,11	0,04	0,3300
Vdp (l/kg)	1,77	1,36	1,63	1,11	0,5574
N	18		18		
VALSARTAN 160 mg					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	31406,81	13839,44	32204,93	14834	0,9952
AUCtdp	15126,96	6709,63	11948,83	5577,01	0,0525
Cmax (ng/mL)	79,28	40,69	103,82	63,31	0,5421
Cmaxdp	1935,45	863,96	1699,02	808,19	0,1870
Tmax (h)	3,07	1,22	2,92	1,2	0,5727
Vm (h)	9,25	2,25	9,32	2,9	0,9993
Clp (l/h/kg)	4041,55	1822,26	4566,03	2094,87	0,0375
Vdp (l/kg)	1103,81	770,69	1533,61	1612,22	0,0969
N	24		24		
VALSARTAN 320 mg					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	47074,3681	20865,17	53431,4296	21170,4437	0,2407
AUCtdp	11382,7382	5033,9938	10122,2939	4132,1506	0,226
Cmax (ng/mL)	5725,0441	2180,1721	6476,797	2515,7817	0,2083
Cmaxdp	1388,0586	541,1191	1224,9714	488,6478	0,1432
Tmax (h)	2,8966	1,3204	3,52	1,3323	0,0378
Vm (h)	7,8976	1,779	9,4858	2,5473	0,0183
Clp (l/h/kg)	1,1543	0,5856	1,5255	0,7578	0,0175
Vdp (l/kg)	0,104	0,0546	0,1107	0,0412	0,2331
N	54		54		
HIDROCLOROTIAZIDA 25mg					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	912,13	220,74	1148,12	292,29	0,0025
AUCtdp	2807,09	717,73	2702,28	641,09	0,6039
Cmax (ng/mL)	139,68	40,10	175,75	61,83	0,0216
Cmaxdp	427,47	117,80	418,13	157,24	0,4075
Tmax (h)	1,93	0,85	2,28	1,31	0,1192
Vm (h)	11,25	2,17	10,27	2,08	0,0889
Clp (l/h/kg)	368,11	110,73	379,4	94,02	0,4868
Vdp (l/kg)	6161,77	3096,73	5708,07	2110,43	0,6593
N	24		24		

IBUPROFENO					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	162,48	26,93	201,54	33,58	0,0011
AUCtdp	19,99	2,87	19,26	3,36	0,4738
Cmax (ng/mL)	47,52	8,66	58,22	8,72	0,0018
Cmaxdp	5,86	1,08	5,56	0,82	0,4469
Tmax (h)	2,01	1,23	1,96	1,14	0,8412
Vm (h)	2,06	0,29	2,07	0,36	0,9565
Clp (l/h/kg)	49,61	7,07	51,95	8,74	0,4796
Vdp (l/kg)	147,44	28,77	153,77	30,86	0,538
N	12		12		
ALOPURINOL 100 mg					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	901,76	329,78	1283,3	278,27	0,0042
AUCtdp	688,54	208,62	760,71	173,39	0,2406
Cmax (ng/mL)	695,10	346,10	745,53	366,55	0,5307
Cmaxdp	537,56	269,91	441,31	212,58	0,3664
Tmax (h)	1,18	1,08	1,33	0,98	0,3771
Vm (h)	1,15	0,28	1,23	0,6	0,9462
Clp (l/h/kg)	1392,40	371,66	1273,18	371,89	0,3368
Vdp (l/kg)	2251,15	588,11	2164,66	969,28	0,4081
N	12		12		
ALOPURINOL 300 mg					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	3755,30	1176,04	6047,52	1424,27	0,0001
AUCtdp	959,67	243,94	1185,77	288,72	0,0110
Cmax (ng/mL)	1667,21	612,89	2215,94	684,57	0,0116
Cmaxdp	427,40	151,30	432,74	128,09	0,6127
Tmax (h)	1,17	0,68	1,53	1,07	0,3750
Vm (h)	1,32	0,55	1,14	0,31	0,2251
Clp (l/h/kg)	1064,60	289,35	873,41	207,29	0,0180
Vdp (l/kg)	1964,72	700,88	1410,1	415,73	0,0037
N	12		12		
RISEDRONATO					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	27474,7576	19074,5738	33279,4731	30872,3607	N.D.
AUCtdp	54785,5334	42637,7723	50203,0511	49360,2347	N.D.
Cmax (ng/mL)	9702,5164	7512,8555	10649,0076	10589,7151	N.D.
Cmaxdp	19077,4233	15419,768	16078,1452	16795,3276	N.D.
Tmax (h)	0,8905	0,4436	1,2715	1,0754	N.D.
Vm (h)	4,8566	5,4847	7,6015	10,0888	N.D.
Clp (l/h/kg)	22144,0309	15130,6778	26822,8062	20151,2447	N.D.
Vdp (l/kg)	97210,9375	64380,1572	145766,138	102390,754	N.D.
N	60		60		

SERTRALINA					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	773,33	231,54	828,36	232,52	0,5719
AUCtdp	555,65	172,53	489,04	146,20	0,3523
Cmax (ng/mL)	30,20	8,18	32,26	7,42	0,4688
Cmaxdp	21,69	6,04	18,98	4,51	0,2460
Tmax (h)	5,42	1,21	4,96	1,20	0,1936
Vm (h)	23,80	7,11	25,74	5,86	0,3734
Clp (l/h/kg)	1,86	0,61	2,09	0,71	0,4482
Vdp (l/kg)	60,84	15,47	73,84	18,52	0,0610
N	12		12		
DONEPEZILO					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	270520,04	69801,46	315826,26	54517,38	0,0306
AUCtdp	4007826,91	1008825,43	3814517,41	773925,60	0,6353
Cmax (ng/mL)	6722,05	1580,03	7069,91	1624,60	0,4915
Cmaxdp	99309,61	20432,80	84412,36	17047,56	0,0162
Tmax (h)	2,50	0,75	2,90	1,02	0,2617
Vm (h)	63,47	23,02	70,54	17,49	0,1155
Clp (l/h/kg)	0,24	0,07	0,24	0,06	0,8845
Vdp (l/kg)	20,94	4,83	24,04	6,26	0,0644
N	18		18		
QUETIAPINA					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	212,0369	113,3791	220,2808	103,4145	0,9489
AUCtdp	493,3274	252,6554	691,7963	380,0163	0,085
Cmax (ng/mL)	61,2261	37,376	65,9553	29,1845	0,5213
Cmaxdp	142,5837	85,2073	204,1084	100,2168	0,0166
Tmax (h)	1,08	0,5632	1,0269	0,71	0,6106
Vm (h)	4,1425	1,1328	4,505	1,2518	0,4293
Clp (l/h/kg)	2324,5608	863,4478	1785,5114	875,3442	0,0731
Vdp (l/kg)	13070,6281	4186,2605	10411,8393	3378,0892	0,0412
N	18		18		
CITALOPRAM					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	1133,06	239,36	1285,12	268,76	0,1554
AUCtdp	2960,67	1195,87	2501,38	522,83	0,4184
Cmax (ng/mL)	33,50	6,92	36,37	6,73	0,2878
Cmaxdp	86,16	28,27	70,91	14,77	0,5245
Tmax (h)	3,50	1,47	3,33	1,20	0,8490
Vm (h)	34,09	7,86	33,54	6,59	0,9349
Clp (l/h/kg)	349,06	108,62	381,90	84,34	0,6683
Vdp (l/kg)	16727,26	5563,94	18475,62	4780,38	0,7561
N	12		12		

MIRTAZAPINA					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	799,09	304,54	851,48	277,06	0,4535
AUCtdp	2061,55	715,77	1596,18	623,79	0,1530
Cmax (ng/mL)	83,42	29,73	79,70	31,54	0,6384
Cmaxdp	204,79	71,28	156,98	64,55	0,0499
Tmax (h)	1,51	0,58	1,62	0,72	0,7500
Vm (h)	21,31	6,03	25,70	4,45	0,0047
Clp (l/h/kg)	53,20	19,56	62,87	22,78	0,5189
Vdp (l/kg)	1584,75	427,03	2189,11	760,42	0,6844
N	18		18		
OLANZAPINA (1)					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	245,98	83,96	312,29	97,1	0,0352
AUCtdp	3466,97	1357,54	3323,18	1270,26	0,9909
Cmax (ng/mL)	8,52	2,90	9,72	2,67	0,1775
Cmaxdp	119,13	41,62	103,3	36,45	0,2264
Tmax (h)	3,63	1,29	4,12	1,23	0,1681
Vm (h)	29,52	5,83	33,07	7,32	0,1135
Clp (l/h/kg)	274,81	104,45	262,26	106,45	0,9744
Vdp (l/kg)	11307,45	3727,85	12166,21	4938,68	0,2998
N	18		18		
OLANZAPINA (2)					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	292000,58	68490,22	337641,13	109412,58	0.5493
AUCtdp	4465452,41	1108597,08	3909112,22	1456988,65	0.1648
Cmax (ng/mL)	9190,46	1352,34	10798,43	3299,23	0.1295
Cmaxdp	140904,50	26219,80	126293,66	49728,02	0.2094
Tmax (h)	3,63	1,10	4,03	2,73	0.717
Vm (h)	33,57	8,96	34,15	7,97	0.6997
Clp (l/h/kg)	220,75	78,88	237,6	98,23	0.2533
Vdp (l/kg)	10281,22	2960,18	10968,41	3438,57	0.2404
N	15		15		
OLANZAPINA BUCODISPERSABLE					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	285960,57	62654,27	321361,3	101837,13	0,3379
AUCtdp	4394032,36	1107393,69	3949905,47	1265740,59	0,3102
Cmax (ng/mL)	131250,16	17518,98	117140,38	39269,12	0,4172
Cmaxdp	8579,40	908,95	9565,75	3252,78	0,0967
Tmax (h)	4,25	1,78	4,12	2,52	0,5719
Vm (h)	32,72	11,00	31,24	13,39	0,6456
Clp (l/h/kg)	225,30	81,84	258	87,63	0,3093
Vdp (l/kg)	9899,36	2642,79	11221,99	5648,22	0,4941
N	15		15		

RISPERIDONA					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	35,25	51,23	59,18	74,5	0,2383
AUCtdp	2511,19	3558,01	3529,85	4918,4	0,5909
Cmax (ng/mL)	5,34	3,08	7,74	4,27	0,0680
Cmaxdp	385,00	208,26	439,39	255,75	0,5446
Tmax (h)	1,25	0,94	1,22	0,79	0,9378
Vm (h)	4,11	4,18	5,1	5,44	0,7083
Clp (l/h/kg)	1119,90	940,20	1048,13	1004,3	0,6146
Vdp (l/kg)	3857,83	2615,69	3590,83	2598,51	0,5873
N	18		18		
METAMIZOL					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	40,63	16,35	62,61	27,22	0,0308
AUCtdp	5,54	2,67	6,38	2,8	0,4125
Cmax (ng/mL)	7,33	1,09	9,21	1,27	0,0010
Cmaxdp	0,98	0,18	0,94	0,13	0,7135
Tmax (h)	0,98	0,42	1,42	0,6	0,0065
Vm (h)	3,50	1,34	4,27	2,28	0,4581
Clp (l/h/kg)	178,55	86,57	154,53	76,25	0,4565
Vdp (l/kg)	764,05	123,46	749,78	68,25	0,7538
N	12		12		
PSEUDOEFEEDRINA					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	1943,62	532,89	2559,35	545,65	0,0057
AUCtdp	2357,02	714,54	2654,41	589,18	0,2666
Cmax (ng/mL)	253,04	64,39	288,6	58,89	0,0548
Cmaxdp	303,87	75,13	298,7	61,06	0,8903
Tmax (h)	1,34	0,60	2,21	0,98	0,0163
Vm (h)	4,92	0,68	5,26	1,62	0,7993
Clp (l/h/kg)	444,72	139,58	373,35	81,28	0,2690
Vdp (l/kg)	3113,67	925,17	2690,86	320,99	0,2205
N	12		12		
AMBROXOL					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	1748,05	325,37	2056,51	516,19	0,0177
AUCtdp	4156,96	843,63	3891,74	935	0,4445
Cmax (ng/mL)	241,25	52,74	247,51	50,92	0,5955
Cmaxdp	573,07	135,56	470,6	103,16	0,0139
Tmax (h)	1,63	0,54	1,98	0,5	0,0118
Vm (h)	12,22	1,48	12,5	2,26	0,6803
Clp (l/h/kg)	239,41	43,48	258,49	58,49	0,5264
Vdp (l/kg)	4197,15	833,49	4586,89	1050,49	0,3421
N	12		12		

MONTELUKAST					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	2573,2244	878,8637	2555,59	948,0868	0,7231
AUCtdp	2746,9637	844,6387	2313,1061	820,4982	0,1183
Cmax (ng/mL)	373,3056	122,7003	399,5547	148,3444	0,7447
Cmaxdp	57,38*10 ⁻⁶	20,70*10 ⁻⁶	77,62*10 ⁻⁶	38,23*10 ⁻⁶	0,0375
Tmax (h)	3,2778	1,2618	2,7917	1,2093	0,143
Vm (h)	4,4103	0,5936	4,2597	0,6773	0,445
Clp (l/h/kg)	355,25*10 ⁻⁶	108,17*10 ⁻⁶	462,15*10 ⁻⁶	193,56*10 ⁻⁶	0,025
Vdp (l/kg)	57,38*10 ⁻³	20,70*10 ⁻³	77,62*10 ⁻³	38,23*10 ⁻³	0,0375
N	18		18		

CETIRIZINA					
	HOMBRES		MUJERES		
PARÁMETROS PK	Media	DE	Media	DE	P
AUCt (ng*h/mL)	2396,04	643,60	3252,88	773,68	0,0042
AUCtdp	18150,05	5584,37	19083,13	3678,01	0,2986
Cmax (ng/mL)	347,79	92,15	433,21	86,69	0,0130
Cmaxdp	2611,02	656,62	2568,20	513,85	0,9182
Tmax (h)	0,94	0,44	1,08	0,36	0,1238
Vm (h)	8,08	3,56	8,23	3,57	0,8264
Clp (l/h/kg)	58,84	32,85	58,31	49,50	0,1659
Vdp (l/kg)	545,60	195,57	541,18	229,22	0,8405
N	12		12		

PANTOPRAZOL (ayunas)	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	95.30	87.52 – 103.78	21.37	95.30	87.48 – 103.82	21.46	90.79	79.58 – 103.59	22.51	99.07	87.84 – 111.73	20.54
Ln C _{max}	97.30	90.71 – 104.38	17.60	97.30	90.85 – 104.22	17.20	90.64	79.90 – 102.81	21.52	103.35	96.89 – 110.25	11.03
PANTOPRAZOL 1 (comida)	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	86.91	70.32 – 107.40	36.82	81.21	65.39 – 100.88	35.34	101.47	81.63- 126.13	29.17	66.57	35.43 – 125.09	51.24
Ln C _{max}	73.91	55.78 – 97.93	48.94	66.99	50.43 – 88.99	46.28	94.24	69.10 – 128.53	41.61	50.20	24.81 – 101.60	57.26
PANTOPRAZOL 2 (comida)	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	90.10	81.67 – 99.40	27.71	90.10	81.57 – 99.53	28.04	90.10	83.68 – 97.01	14.55	90.40	74.24 – 110.08	37.71
Ln C _{max}	86.53	78.02 – 95.96	29.18	86.46	77.88 – 95.98	29.43	89.26	82.78 – 96.25	14.84	83.52	67.84 – 102.81	39.79
RABEPRAZOL (ayunas)	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	99.46	94.13 – 105.10	13.62	99.60	94.41 – 105.06	13.18	94.45	86.99 – 102.53	13.77	105.92	97.96 – 114.53	12.79
Ln C _{max}	88.71	80.71 – 97.51	23.35	88.77	80.67 – 97.69	23.62	87.79	78.13 – 98.63	19.51	92.79	78.88 – 109.16	26.58
RABEPRAZOL (comida)	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	96.23	90.72 – 102.06	14.33	95.94	90.37 – 101.86	14.45	98.58	89.87 – 108.13	16.17	93.88	86.52 – 101.87	12.36
Ln C _{max}	83.55	73.82 – 94.57	30.15	83.55	73.60 – 94.86	30.63	84.18	69.32 – 102.23	33.98	84.62	71.16 – 100.63	26.25
OMEPRAZOL (ayunas)	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	93.18	88.43 – 98.20	12.96	93.22	88.40 – 98.31	13.12	94.59	87.51 – 102.25	13.00	91.87	85.09 – 99.20	13.23
Ln C _{max}	89.06	80.20 – 98.89	25.91	89.41	81.04 – 98.65	24.30	102.66	88.49 – 119.10	24.80	77.87	67.82 – 89.41	23.81

OMEPRAZOL (comida)	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	93.91	88.59 – 99.56	21.11	ND	ND	ND	96.83	89.28 – 105.02	20.30	90.45	83.28 – 98.22	20.62
Ln C _{max}	93.62	84.58 – 103.62	36.68	ND	ND	ND	99.47	88.91 – 111.28	28.05	86.53	72.75 – 102.92	43.35
PIOGLITAZONA	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	100.40	90.00 – 112.01	27.03	100.52	90.02 – 112.26	27.24	96.52	81.73 – 114.00	28.41	105.66	90.22 – 123.74	26.22
Ln C _{max}	121.07	108.36 – 135.27	27.39	121.26	108.49 -135.54	27.46	114.35	97.88 – 133.61	26.56	128.88	108.09 – 153.70	29.22
HIDROXI- PIOGLITAZONA	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	106.24	99.31 – 113.67	16.69	106.39	99.50 – 113.75	16.51	100.81	90.85 – 111.84	17.75	111.92	101.92 – 122.89	15.53
Ln C _{max}	111.76	101.42 – 123.15	23.98	111.99	101.75- 123.25	23.65	102.85	91.51 – 115.59	19.95	120.78	102.62 – 142.16	27.05
CINITAPRIDA	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	97.78	90.35 – 105.82	19.83	97.66	90.13 – 105.81	20.06	95.26	84.40 – 107.53	20.10	99.69	88.91 – 111.76	20.23
Ln C _{max}	98.50	89.48 – 108.43	24.09	98.59	89.42 – 108.70	24.42	100.17	85.47 – 117.40	26.35	96.88	84.92 – 110.52	23.31
ATORVASTATINA 40 mg	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	99.11	92.67 – 106.00	16.86	99.11	92.58 – 106.10	17.08	100.47	89.02 – 113.38	16.13	97.59	84.97 – 112.09	18.47
Ln C _{max}	90.91	79.42 – 104.08	33.91	90.91	79.35 – 104.16	34.09	100.37	80.27 – 125.50	29.81	87.52	65.95 – 116.15	37.75
ATORVASTATINA (80 mg)	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	115.03	106.78 – 123.92	21.71	116.08	107.83 – 124.95	21.31	108.03	98.75 – 118.17	19.28	124.90	109.77 – 142.11	24.16
Ln C _{max}	136.98	117.22 – 160.07	45.46	140.30	120.59 – 163.24	43.81	115.95	95.34 – 141.02	42.06	170.37	132.61 – 218.87	46.88

ORTO-HIDROXI- ATORVASTATINA	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	115.04	107.21 – 123.45	20.57	116.33	108.64 - 124.56	19.79	106.50	97.27 – 116.61	19.48	127.19	113.91 – 142.03	20.64
Ln C _{max}	131.71	114.75 – 151.18	40.21	133.61	116.43 – 153.31	39.81	119.35	100.92 – 141.15	36.05	150.16	118.12 -190.88	44.91
ATORVASTATINA (80 mg)	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	104.37	95.60 – 113.94	25.60	104.37	95.59 – 113.95	25.63	110.68	97.01 – 126.27	26.48	100.09	89.27 – 112.23	23.01
Ln C _{max}	101.13	88.78 – 115.20	38.01	101.13	88.65 – 115.37	38.43	100.48	83.16 – 121.41	38.03	102.30	84.03 – 124.54	39.54
ORTO-HIDROXI- ATORVASTATINA	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	98.24	87.96 – 109.73	25.60	98.24	89.50 – 107.84	27.19	97.84	81.34 – 117.80	30.81	100.37	88.51 - 113.82	20.93
Ln C _{max}	97.05	80.27 – 117.35	38.01	97.05	82.69 – 113.91	46.70	96.48	69.29 – 134.34	55.09	99.32	79.89 – 123.48	36.23
ATORVASTATINA (80 mg)	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	122.71	113.42 – 132.77	22.99	122.71	113.39 – 132.80	23.04	128.99	115.52 – 144.03	22.17	118.67	106.29 – 132.49	22.14
Ln C _{max}	117.73	105.29 – 131.64	32.58	117.73	105.20 – 131.75	32.81	113.10	99.75 – 128.23	25.23	122.47	100.59 – 149.12	39.56
ORTO-HIDROXI- ATORVASTATINA	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	123.79	113.55 – 134.95	21.01	123.79	115.21 – 133.00	20.94	130.46	114.27 – 148.95	22.05	118.35	105.14 – 133.22	19.70
Ln C _{max}	123.81	106.02 – 144.58	37.74	123.81	108.62 – 141.12	38.16	123.62	99.04 – 154.30	36.89	124.31	97.64 – 158.26	40.19
DIGOXINA	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	91.06	83.82 – 98.94	21.99	91.06	83.83 – 98.93	21.59	95.67	89.23 – 102.58	12.65	86.13	73.56 - 100.85	28.62
Ln C _{max}	108.62	100.07 – 117.89	21.73	108.62	100.12 – 117.83	21.58	101.13	90.67 – 112.81	19.82	114.07	101.79 – 127.84	20.67

FLUNARIZINA	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	127.59	114.35 – 142.37	24.94	127.59	114.11 – 142.68	25.40	128.80	106.37 – 155.95	28.98	127.96	110.57 – 148.10	22.14
Ln C _{max}	141.41	126.22 – 158.44	25.87	141.41	125.95 – 158.78	26.34	142.11	116.74 – 173.00	29.79	139.19	119.31 – 162.37	23.34
S-LERCANIDIPINO	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	76.82	63.68 – 92.67	47.05	76.82	63.66 – 92.71	47.12	68.42	49.33 – 94.90	54.79	85.05	67.16 – 107.72	39.57
Ln C _{max}	85.17	70.29 – 103.20	48.17	85.17	70.27 – 103.22	48.18	73.97	50.83 – 107.64	62.83	93.16	79.58 – 109.06	26.40
R-LERCANIDIPINO	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	76.89	63.87 – 92.56	46.54	76.89	63.83 – 92.61	46.65	69.36	50.45 – 95.36	53.33	85.31	66.97 – 108.70	40.55
Ln C _{max}	82.65	68.25 – 100.10	48.05	82.65	68.15 – 100.24	48.35	73.63	51.28 – 105.74	60.61	88.01	72.89 – 106.27	31.57
AMLODIPINO 1	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	104.09	97.05 – 111.65	14.63	104.09	98.11 – 110.44	14.84	104.91	92.40 – 119.09	10.96	104.12	96.25- 112.62	7.06
Ln C _{max}	105.65	97.42 – 114.57	16.92	105.65	98.66 – 113.14	17.17	104.70	89.94 – 121.89	15.91	106.55	97.64 – 116.27	12.45
AMLODIPINO 2	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	104.63	101.57 – 107.79	7.46	104.63	101.52 – 107.84	7.57	104.23	98.59 – 110.19	9.56	105.03	102.04 – 108.11	4.96
Ln C _{max}	100.33	97.41 – 103.33	7.41	100.33	97.37 – 103.37	7.49	99.37	94.40 – 104.60	8.81	101.29	97.72 – 104.99	6.17
TORASEMIDA	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	97.02	94.21 – 99.92	5.93	97.02	94.14 – 99.99	6.06	97.35	92.42 – 101.54	6.92	96.54	92.72- 100.52	5.39
Ln C _{max}	104.53	97.15 – 112.46	14.76	104.53	97.24 – 112.36	14.54	110.61	95.57 – 128.01	19.47	99.08	93.30 – 105.22	8.00
CANDESARTAN	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	104.11	98.39 – 110.15	14.16	103.99	98.22 – 110.11	14.30	105.32	95.44 – 116.22	16.83	101.01	94.30 – 108.19	10.92
Ln C _{max}	116.92	108.21 – 126.32	19.41	116.75	107.95- 126.27	19.61	120.47	106.08- 136.81	21.73	114.48	102.55 – 127.79	17.49

LOSARTAN	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	99.79	92.23 – 107.97	19.76	99.79	92.12 – 108.11	20.05	100.21	86.47 – 116.12	22.69	98.62	87.90 – 110.66	17.72
Ln C _{max}	107.55	87.52 – 132.17	51.70	107.55	87.38 – 132.38	52.06	113.09	81.18- 157.53	51.01	92.72	65.43 – 131.41	53.66
E3174	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	104.50	100.46 – 108.70	9.73	104.48	100.37 – 108.75	9.88	101.88	94.19 – 110.20	11.08	103.33	97.90 – 109.06	8.30
Ln C _{max}	109.11	101.99 – 116.72	16.66	108.86	101.79 – 116.42	16.56	101.65	88.76 – 116.41	19.13	113.61	103.64 – 124.54	14.14
TELMISARTAN	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	105.98	99.45 – 112.95	18.56	106.10	99.47 – 113.17	18.74	107.65	96.62 – 119.94	20.70	104.81	96.52 – 113.82	17.32
Ln C _{max}	97.64	83.33 – 114.41	46.25	98.26	83.76 – 115.29	46.43	105.47	79.94 – 139.17	53.08	90.65	74.67 – 110.06	40.75
VALSARTAN 1 160 mg	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	100.21	87.02 – 115.40	34.86	100.36	87.01 – 115.75	35.21	95.49	76.74 – 118.80	37.54	105.49	86.06 – 129.31	33.79
Ln C _{max}	110.57	92.59 – 132.03	43.83	110.67	92.43 – 132.52	44.45	107.25	82.68 – 139.14	44.70	114.44	87.02 – 150.51	45.47
VALSARTAN 2 160 mg	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	105.86	95.12 – 117.81	31.21	105.86	95.11 – 117.83	31.24	99.83	89.08 – 111.88	22.91	112.80	93.26 – 136.44	38.24
Ln C _{max}	110.26	97.04 – 125.28	37.27	110.26	97.03 – 125.30	37.29	102.64	91.12 – 115.59	23.89	119.10	94.00 – 150.89	47.56
VALSARTAN 320 mg	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	104.67	94.37 – 116.09	32.14	105.10	94.69 – 116.65	32.23	99.87	83.51 – 119.44	38.02	111.72	98.32 – 126.94	24.58
Ln C _{max}	104.10	93.01 – 116.52	34.94	104.62	93.43 – 117.16	34.99	97.52	81.56 – 116.61	37.97	111.31	94.29 – 131.42	31.95
HIDROCLOROTIAZIDA	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	103.27	97.23 – 109.68	17.58	103.27	97.17 – 109.75	17.74	102.02	94.80 – 109.77	14.73	104.81	94.60 – 116.12	20.60
Ln C _{max}	108.09	99.81 – 117.07	23.28	108.09	99.86 – 117.01	23.12	102.13	93.21 – 111.91	18.38	115.22	100.67 – 131.87	27.13

IBUPROFENO	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	103.62	99.57 – 107.83	8.03	103.62	99.55 – 107.85	8.06	105.85	99.62 – 112.47	8.19	101.44	95.47 – 107.77	8.18
Ln C _{max}	105.99	99.19 – 113.26	13.83	105.99	99.30 – 113.14	13.13	111.62	99.10 – 125.71	16.07	100.65	93.47 – 108.39	10.00
ALOPURINOL 100 mg	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	90.85	83.50 – 98.85	17.02	90.85	83.33 – 99.06	17.41	91.25	82.31 – 101.16	13.73	89.86	76.73 – 105.25	21.06
Ln C _{max}	81.02	67.81 – 96.80	35.90	81.02	67.50 – 97.23	36.73	79.51	60.53 – 104.44	36.33	82.30	61.47 – 110.19	38.88
ALOPURINOL 300 mg	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	105.90	98.15 – 114.28	15.35	105.90	98.28 – 114.11	15.03	100.13	92.97 – 107.83	9.87	113.18	98.04 – 130.64	19.12
Ln C _{max}	105.14	89.67 – 123.28	32.09	105.14	90.26 - 122.47	30.71	90.45	76.25 – 107.29	22.75	123.64	92.91 – 164.53	38.07
RISEDRONATO	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	98.68	80.57 – 120.87	64.11	ND	ND	ND	102.82	77.24 – 136.85	63.87	95.60	70.84 – 129.01	64.41
Ln C _{max}	99.86	82.49 – 120.89	60.40	ND	ND	ND	108.69	84.66 – 139.56	55.83	92.06	67.98 – 124.67	65.17
SERTRALINA	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	105.11	100.52 – 109.90	9.00	105.11	100.41 – 110.02	9.20	105.73	97.50 – 114.66	10.96	104.48	99.16 – 110.09	7.06
Ln C _{max}	107.10	99.59 – 115.17	14.66	107.10	99.84 – 114.89	14.13	100.19	89.06 – 112.70	15.91	114.49	104.41 – 125.55	12.45
DONEPEZILO	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	96.62	93.66 – 99.67	7.56	96.57	93.57 – 99.67	7.66	95.78	91.21 – 100.58	7.85	97.37	93.18 – 101.75	7.56
Ln C _{max}	95.79	90.19 – 101.75	14.67	95.76	90.06 – 101.83	14.90	95.25	86.93 – 104.37	14.68	96.28	87.96 – 105.40	15.54
QUETIAPINA	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	97.78	88.69 – 107.79	24.45	97.78	88.74 – 107.73	24.30	91.86	82.22 – 102.62	38.67	105.69	88.71 – 125.92	24.45
Ln C _{max}	103.32	88.56 – 120.54	38.67	103.32	88.37 – 120.81	39.19	106.04	85.92 – 130.87	35.24	99.88	76.88 – 129.78	43.85

CITALOPRAM	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	97.90	94.02 – 101.93	7.95	98.11	94.52 – 101.83	7.31	93.55	87.66 – 99.84	8.79	103.01	98.60 – 107.61	5.57
Ln C _{max}	102.18	96.75 – 107.91	10.74	102.45	97.34 – 107.83	10.04	96.53	91.46 – 101.88	7.29	108.63	98.25 – 120.11	12.79
MIRTAZAPINA	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	103.92	99.21 – 108.86	11.47	104.09	99.62 – 108.77	10.84	110.22	103.77 – 117.07	10.01	98.27	91.72 – 105.30	11.86
Ln C _{max}	101.75	93.53 – 110.69	20.81	101.90	93.67 – 110.86	20.78	107.32	92.74 – 124.20	24.25	96.74	87.29 – 107.22	17.67
OLANZAPINA 1	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	102.62	97.32 – 108.20	12.69	102.57	97.20 – 108.24	12.85	103.87	96.89 – 111.35	11.54	101.11	92.59 – 110.42	14.14
Ln C _{max}	101.01	94.65 – 107.80	15.57	101.11	94.72 – 107.94	15.61	97.67	88.89 – 107.31	15.63	104.80	94.86 – 115.76	15.98
OLANZAPINA 2	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	100.54	94.45 – 107.01	13.94	100.54	94.33 – 107.15	14.21	100.17	93.07 – 107.80	11.34	100.62	90.01 – 112.47	16.53
Ln C _{max}	106.83	99.90 – 114.24	14.98	106.89	99.84 – 114.44	15.22	105.32	99.03 – 112.02	9.51	108.58	94.867– 124.28	20.04
OLANZAPINA bucodispersable	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	98.85	94.80 – 103.08	9.53	98.85	94.72 – 103.16	9.71	99.02	94.01 – 104.30	7.86	99.25	92.01 – 107.06	11.47
Ln C _{max}	97.29	92.09 – 102.78	12.49	97.29	92.02 – 102.86	12.65	96.90	90.22 – 104.07	10.82	100.49	92.44 – 109.24	12.65
RISPERIDONA	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	91.51	81.69 – 102.51	28.47	91.51	81.72 – 102.47	28.36	85.54	74.08 – 98.78	24.57	99.45	82.63 – 119.69	31.63
Ln C _{max}	90.65	80.58 – 101.99	29.56	90.65	80.48 – 102.11	29.84	87.90	73.09 – 105.70	31.50	95.84	82.02 – 111.98	26.58
METAMIZOL	EMA			SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	95.91	86.66 – 106.15	20.46	95.91	86.43 – 106.42	20.94	98.45	84.50 – 114.69	20.35	97.05	84.24 – 111.81	18.86
Ln C _{max}	98.33	94.39 – 102.44	8.25	98.33	94.30 – 102.54	8.43	98.52	92.97 – 105.19	8.73	100.11	95.97 – 104.43	5.63

PSEUDOEFEDRINA				SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	101.36	95.86 – 107.17	11.25	101.36	96.05 – 106.96	10.82	95.40	88.83 – 102.45	9.49	105.99	97.32 – 115.42	11.36
Ln C _{max}	102.83	92.14 – 114.77	22.15	102.83	92.28 – 114.60	21.80	110.84	90.63 – 135.55	26.82	93.80	83.33 – 105.58	15.76
AMBROXOL				SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	98.46	95.46 – 101.56	6.25	98.46	95.38 – 101.65	6.40	98.64	94.95 – 102.48	5.08	98.42	92.86 – 104.31	7.75
Ln C _{max}	98.84	93.96 – 103.97	10.21	98.84	93.90 – 104.03	10.31	95.99	87.89 – 104.83	11.74	100.49	94.43 – 106.94	8.28
MONTELUKAST				SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	97.73	91.36 – 104.55	14.08	97.73	92.34 – 103.44	14.22	95.83	85.61 – 107.27	15.86	99.57	90.87 – 109.11	12.86
Ln C _{max}	96.34	86.48 – 107.33	22.55	96.34	88.03 – 105.45	22.63	90.91	78.63 – 105.11	20.41	99.76	84.84 – 117.31	22.78
CETIRIZINA				SEXO			HOMBRES			MUJERES		
PARÁMETROS	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)	Ratio	90% IC	CV _i (%)
Ln AUC _{0-t}	98.85	91.25 – 107.09	16.14	98.85	91.07 – 107.30	16.51	97.49	87.71 – 108.37	13.47	99.10	84.90 – 115.67	19.70
Ln C _{max}	105.74	97.43 – 114.77	16.52	105.74	94.77 – 105.77	16.65	100.12	94.77 – 105.77	7.00	108.62	90.90-129.80	22.69

